

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

KANNER Walter Ferry

Ancien externe des Hôpitaux

Né le 11 Juillet 1904 à GALATZ, (Roumanie).

LA VIRULENCE DU TRÉPONÈME
de la
PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. le Professeur P. CARNOT

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1931

LA VIRULENCE DU TRÉPONÈME
de la
PARALYSIE GÉNÉRALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552214_0062

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

KANNER Walter Ferry

Ancien externe des Hôpitaux

Né le 11 Juil'et 1904 à GALATZ, (Roumanie).

LA VIRULENCE DU TRÉPONÈME
de la
PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. le Professeur P. CARNOT

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENNORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOUILLÉ.
	NOBÉCOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	VAQUEZ.
	SEBILLEAU.
	Pierre DUVAL.
	SERGENT.
	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. -- AGREGES EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE . . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BASSET Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ. Hygiène.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER Pathologie médicale.
 GARNIER. Pathologie expériment.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. Pathologie médicale.
 JOYEUX. Parasitologie

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. . . . Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (F.). . . . Pharmacologie.
 METZGER. Obstétrique.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 MULON. Histologie.
 OBERLING. Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PHILIBERT. Bactériologie.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Fils. . . . Physiologie.
 SÉZARY. Dermatologie et syphili-
 VALLERY-RADOT graphie.
 (Pastuer). Pathologie médicale
 VERNE. Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie
 VAUDESCAL Histologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX. Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALGLAVE. Clinique chirurgicale.
AUVRAY. Clinique chirurgicale
CHUVASSU Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE Clinique médicale.
LE LORIER. . . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI. Clinique médicale.
MOCQUOT. . . . Clinique chirurgicale.
PROUST. Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, Profes-	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
seur sans chaire. .		
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WELL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

A MA CHÈRE MÈRE,

A MON CHER PÈRE,

*par amour duquel j'ai embrassé l'étude
de la médecine.*

A MES BEAUX-PARENTS

A mon grand ami, le DOCTEUR KOTZAREF,

Témoignage d'affection.

A Monsieur ANDRÉ LAZARD,

*Profonde reconnaissance pour l'aide aimable
qu'il a bien voulu nous prêter.*

A Monsieur le PROFESSEUR E. ROUX,

Directeur de l'Institut Pasteur.

Hommage admiratif et reconnaissant.

Hommage à mon Maître,

Monsieur le PROFESSEUR LEVADITI.

A Monsieur le PROFESSEUR P. CARNOT,

*Respectueuse reconnaissance pour le très
grand honneur qu'il nous fait en
acceptant la présidence de cette Thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MES CAMARADES.

La Virulence du Tréponème de la Paralyse générale.

INTRODUCTION

La Syphilis est intimement attachée presque à tous les problèmes de pathologie générale. Devant n'importe quel tableau clinique il faut toujours penser à la possibilité d'une syphilis au moins occulte.

Quelques problèmes capitaux ont concentré l'attention des médecins et des biologistes. Ce sont entre autres : 1° la résistance au traitement de nombreuses maladies syphilitiques ; 2° l'avenir lointain des syphilitiques même bien traités ; 3° la pathogénie de la syphilis nerveuse ; 4° l'hérédité syphilitique.

Tous ces problèmes peuvent être éclaircis grâce au progrès accompli dans le domaine de la microbiologie du *Treponema pallidum*. La démonstration de l'existence d'une multiplicité de virus syphilitiques et d'un cycle évolutif du tréponème, avec une phase invisible et des formes intermédiaires granulaires a renouvelé la pathologie de la syphilis. Ce renouvellement de la biologie du *Treponema pallidum* a été commencé par le Professeur LEVADITI et son école. Aujourd'hui ces travaux sont vérifiés et complétés en France, comme à l'étranger.

Il est intéressant de remarquer qu'un renouvellement pareil a lieu dans l'histoire naturelle d'autres microbes, notamment en ce qui concerne le cycle évolutif avec une phase invisible du spirochète de la fièvre récurrente (LEVADITI, ANDERSON et SELBIE), les formes invisibles de nombreux autres spirochètes (Sp. de la fièvre des tiques africaines, sp. de la spirochétose ictéro-hémorragique), les formes ultra-microscopiques du

bacille tuberculeux (FERRAN, FONTÈS, VAUDREMER, CALMETTE, VALTIS, ARLOING, CHARON), le cycle de développement de ce bacille (KAHN).

Nous dégagerons dans notre étude de tous les faits que nous offre la clinique, l'anatomie pathologique, la sérologie, la cytologie et l'expérimentation seulement les données qui pourraient élucider les *propriétés biologiques*, les *formes évolutives* et la *virulence du tréponème de la paralysie générale*.

Nous espérons jeter ainsi une nouvelle lumière sur la question si controversée de la pathogénie de la paralysie générale.

Nous ne pouvons pas exprimer suffisamment la gratitude que nous portons au Professeur LEVADITI et aux docteurs A. MARIE et P. LÉPINE pour la confiance qu'ils nous ont montré.

LA CLINIQUE

Nous ne ferons que rappeler brièvement ce que la simple observation clinique a établi sur les propriétés biologiques particulières du tréponème de la paralysie générale.

C'est une notion absolument classique et qui date des premiers travaux de A. FOURNIER (1), que la paralysie générale et le tabès s'installent chez des individus qui ont fait *peu d'accidents cutanéomuqueux*. On pourrait l'interpréter soit comme une réaction spéciale du terrain, soit comme due à un virus syphilitique ayant des caractères particuliers.

Déjà à cette époque, on a remarqué la *longue incubation* de la maladie. Ce point a suscité ultérieurement de nombreuses discussions, chaque auteur l'interprétant à sa manière. On pouvait mal s'expliquer où se cache le tréponème pendant de si longues années, pourquoi envahit-il si tardivement le système nerveux et pourquoi provoque-t-il, subitement, après une si longue période de silence, une maladie à allure quelquefois presque aiguë?

Cette notion de la longue incubation de la paralysie générale a été révisée depuis, ou mieux, complétée par celle de l'*envahissement précoce* du système nerveux par le tréponème.

Voici quelques faits qui concordent à prouver cet envahissement précoce du système nerveux par le virus syphilitique.

(1) Les paralysies générales succèdent d'une façon très habituelle, quasi-constante, à des syphilis de modalité bénigne. Cité d'après Plaut. Zeitschrift für Psychiatrie, 1909, t. 6, p. 353.

A. FOURNIER (1) a décrit dans ses « Leçons cliniques sur la syphilis » des troubles de la sensibilité survenant à la période secondaire. W. GRAVES (2), qui a repris ses études, remarque que ces troubles sont répartis sur les mêmes territoires qu'envahit habituellement le tabès. Il conclut à la précocité de l'atteinte du système nerveux par le virus syphilitique.

C'est à la même conclusion qu'arrive J.-E. MOORE (3) dans une étude sur la neurosyphilis précoce, latente. L'invasion du système nerveux remonte, d'après cet auteur, aux premiers mois de l'infection.

Mais cette notion nouvelle de la précocité d'envahissement du système nerveux par le tréponème a été surtout établie par une série d'auteurs à la suite des travaux de WIDAL, SICARD et RAVAUT (4) sur la ponction lombaire dans la syphilis. Nous y reviendrons et nous montrerons comment on pourrait interpréter les faits rapportés récemment par RAVAUT (5) dans une revue d'ensemble sur « La période biologique de la syphilis nerveuse ».

Nous remarquerons dès maintenant qu'ils sont surtout valables pour la syphilis méningée et vasculaire, *syphilis méso-dermique* de LEVADITI, et beaucoup moins probants pour ce qui concerne la paralysie générale et le tabès.

Mais même si l'idée d'envahissement précoce du système nerveux (d'après nous : des méninges et des vaisseaux chez une catégorie de maladies, — du parenchyme nerveux dans la p. g. et le tabès) était définitivement acquise, la longue

(1) FOURNIER (A.). — Leçons cliniques sur la Syphilis, Paris, 1901.

(2) GRAVES (W.). — « Über das klinische Erkennen von sogenannten latenten Syphilitikern ». Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1913, N° 49.

(3) MOORE (J. E.). — Bull. of the Johns Hopkins Hospital (Baltimore), juillet 1922, T. XXXIII, N° 377.

(4) WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Cyto-diagnostic des méningites. C. R. de la Soc. de Biologie, 13 oct. 1900.

(5) RAVAUT (P.). — Le Monde médical, 1^{er} juin 1930, N° 771, p. 566

incubation ne constituerait pas moins un caractère particulier de la maladie qui nous préoccupe, *longue incubation, qui ne peut trouver une explication que dans les particularités biologiques du virus qui la provoque*. F. WIESEL (1) (d'Upsal) a recueilli, dans un travail d'ensemble, toutes les statistiques qui prouvent cette longue incubation de la paralysie générale.

A la lumière des nouvelles recherches, elle pourrait s'expliquer par l'existence de formes latentes, de « résistance », formes granulaires, ultramicroscopiques ou invisibles du tréponème, et par un long cycle évolutif que subit le tréponème avant que la maladie ne se manifeste cliniquement.

Nous considérons en outre comme très importantes les constatations cliniques qui ont mis en lumière l'évolution cyclique de la paralysie générale.

La maladie de Bayle se rattache ainsi par un point de plus aux autres spirochétoses ayant une évolution clinique pareille. La paralysie générale a ceci de caractéristique d'évoluer par poussées, interrompues par des rémissions. Cette évolution cyclique n'a pas été constatée seulement en ce qui concerne les symptômes psychiques, mais d'autres faits corroborent à l'établir.

Premièrement, c'est l'existence chez les p. g. des *ictus à répétition*. MARIE, LEVADITI et BANKOWSKI (2), qui déjà en 1913 ont été frappé par l'extrême facilité de trouver des tréponèmes dans le cerveau des p. g. morts en ictus, interprétaient ce fait comme dû à la pullulation des tréponèmes, laquelle paraît procéder par « poussées successives ». « L'ictus apoplectiforme correspond à une de ces *poussées tréponémiques aiguës* », surtout lorsque ces poussées sont localisées au niveau des zones motrices.

Nous insisterons, ici, surtout sur la *brusquerie* de l'appari-

(1) WIESEL (F.). — Acta Medica Scandinavica, 15 oct. 1924, T. XI, N° 1.

(2) MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOWSKI (J.). — C. R. de la Soc. de Biologie, séance du 10 mai 1913, T. LXXIV, p. 1009.

tion de ces phénomènes, que nous retrouverons comme une caractéristique du *cycle évolutif du tréponème*. Cette pullulation brusque, quasi-massive, a été maintes fois constatée par LEVADITI au cours de ses recherches. Nous reviendrons en détail sur ce point qui revêt une importance capitale.

Nous ne ferons que mentionner la rareté de la paralysie générale et du tabès chez les peuples récemment infectés par la syphilis, et qui font surtout des accidents florides cutanéomuqueux. Ce fait se superpose exactement aux constatations faites par Fournier, citées plus haut; il a donc la même signification.

La fréquence de la *contagion conjugale* et de la paralysie générale infantile par *hérédité similaire* est de beaucoup plus importante. V. KOHEN (1) rapporte 125 observations de contagion conjugale dans la paralysie générale et le tabès et quelques cas de paralysie générale et de tabès juvéniles héréditaires. La contagion peut être primitive, c'est-à-dire par le chancre du mari ou de la femme, ou encore tardive, par le sperme.

En ce qui concerne le *sperme*, on sait qu'il est virulent à la période secondaire et à la période tertiaire, même sans qu'il y ait des lésions testiculaires. PINARD aurait constaté la présence du tréponème à l'examen direct. UHLENHUTH, MULZER, FINGER et LANDSTEINER ont inoculé avec succès au singe le sperme des syphilitiques (2).

Nous distinguons avec PÉHU et BROCHIER A. (3) trois manières de transmission de la syphilis : 1° *La transmission germinative* : la cellule germinative mâle ou femelle (spermatozoïde lui-même ou ovule) contient le virus syphilitique (peut-être sous la forme granulaire).

2° *La transmission ex patre* : contamination de l'embryon par le liquide spermatique.

(1) KOHEN (V.). — Thèse, Paris, 1921.

(2) Cité d'après : BEZANÇON et PHILIBERT. *Maladies infectieuses*, T. II, p. 48. Masson, 1926.

(3) PÉHU et BROCHIER (A.). — *Revue de Médecine*, 1930, N° 6, p. 473.

3° *La transmission par voie transplacentaire :*

a) pendant la gestation,

b) pendant l'acte de l'accouchement (contamination *intra-partum*).

Nous sommes ainsi frappés par l'*extrême virulence du tréponème*, longtemps après l'infection initiale.

*
* *

Mais, à notre avis, un nouveau chapitre extrêmement important et qui pourra nous révéler des propriétés biologiques autrement intéressantes du tréponème, s'est ouvert avec l'introduction de la *malariathérapie* en clinique.

Au point de vue épidémiologique, est importante l'enquête faite par L. MERZBACHER et A. S. BIANCHI (1) en Argentine concernant les influences du paludisme naturel sur les infections syphilitiques. Il résulte que le paludisme naturel paraît modifier d'une manière favorable l'évolution de la syphilis ; les cas de syphilis nerveuse sont rares et leur évolution bénigne.

On a essayé de trouver une explication à cette action du paludisme naturel ou de la malariathérapie sur l'évolution de la syphilis nerveuse. On a tour à tour analysé le rôle de divers facteurs : mise en action des macrophages de la rate et de la moelle osseuse, action phagocytaire de l'endothélium des vaisseaux cérébraux, action sur les glandes à sécrétion interne, action sur le métabolisme basal, augmentation des agglutinines et des anticorps, de même que de l'alexine et de l'opsonine (WEIGANDT et KIRSCHBAUM, PLAUT et STEINER). Il résulterait une sorte de transmutation de l'immunité (immunité hétéro-latérale), les anticorps mobilisés contre les plasmodes luttant contre les spirochètes.

(1) MERZBACHER (L.) et BIANCHI (A. E.). — *Archivos Argentinos de Neurologia*, juin 1928, N° 5.

B. DATTNER (1), dans un travail sur les problèmes de la malariathérapie, analyse le mode de réaction des malades à ce traitement. Il remarque que malgré des inoculations de la même souche, avec une dose égale de sang paludique, les malades réagissent inégalement. Il dit « combien plus complexes doivent être les conditions dans l'infection syphilitique, puisque nous ne savons pas si elle n'introduit pas dans notre organisme des germes autrement biologiquement différenciés et autrement biologiquement dirigés (ob sie nicht ganz verschieden biologisch abgestimmte und biologisch gerichtete Keime in den Organismus bringt). » Nous devons admettre, avec HAUPTMANN que, dans la Syphilis récente, comme dans la paralysie générale, nous avons à faire avec des virus inégalement virulents et par conséquent différemment influençables par les moyens thérapeutiques. »

Mais un facteur paraît surtout jouer un rôle important dans la malariathérapie : c'est la *température*. Il est intéressant pour nous d'étudier la *résistance du tréponème de la paralysie générale à la chaleur*.

WAGNER (2) ayant traité les maladies psychiques par la tuberculine, par le vaccin antityphique, etc., a remarqué l'influence favorable de la fièvre sur les maladies psychiques. Est-ce que la malariathérapie produit seulement une amélioration psychique, ou aide-t-elle réellement l'organisme à se stériliser?

JAHNEL n'a pas trouvé des spirochètes dans le cerveau des P. G., qui ont présenté de la fièvre 2-3 jours avant leur mort.

I. GERSTMANN (3) ne trouve pas de tréponèmes tout de suite après l'accès fébrile, mais constate leur présence six jours

(1) DATTNER (B.). — Klinische Woch., 1924, N° 5.

(2) WAGNER (J.). — « Über die Einwirkung fieberhaften Erkrankungen auf Psychosen », 1887.

(3) GERSTMANN (I.). — Münch. med. Woch., 1926, T. LXXIII, N° 11.

après l'accès (action temporaire de la fièvre? involution du tréponème en une forme de résistance invisible?).

M. SPRINGLOWA (1), dans un travail récent, trouve des tréponèmes après malariathérapie plus souvent que dans les cas non traités.

De l'ensemble de ces travaux, il résulterait que la température habituellement réalisée (38° - 39°) est insuffisante et que la durée de la fièvre a une très grande importance.

A rapprocher de ces faits les expériences de WEICH BRODT (cité par Dattner) qui a remarqué la guérison des chancres syphilitiques des cobayes qu'il introduisait 1-2 fois par jour dans le thermostat à une température de 41° , portant ainsi leur température à 42° - 44° . Une température même de 45° , appliquée en une seule fois, ne suffit pas en général pour tuer le tréponème. Il faut une température de 41° , mais répétées plusieurs fois (2-3).

Il semble donc que le tréponème n'est vulnérable qu'à de très hautes températures qui, pratiquement, ne sont que rarement réalisables et présentent des risques assez sérieux pour les malades (cas de mort). La malariathérapie se bornerait, dans la généralité des cas, à provoquer des réactions favorables de la part de l'organisme. Notre rôle est donc d'aider la lutte de l'organisme par des médicaments spirillicides, qui toucheront aisément le tréponème rendu sensible. Les réactions produites par le *plasmodium* s'expliqueraient par une *parenté biologique* curieuse avec le tréponème, parenté capable de susciter une immunité hétérolatérale.

STRYSECKI, étudiant les rapports existant entre la réaction de Bordet-Wassermann pratiquée avec l'antigène paludéen dans le paludisme, et la réaction de Wassermann, observe une coïncidence fréquente des deux réactions qui lui paraît établir une parenté biologique entre le spirochète et

(1) SPRINGLOWA (M.). — Casopis Iékaru Ceskych, 1927, I. LXVI, Nos 18, 19 et 20.

l'hématozoaire. (Cité d'après *Fribourg-Blanc*. Lettre de Pologne. *La Presse médicale*, 28 juin 1930, N° 52, p. 887.)

Nous croyons avoir dégagé, ainsi, de l'exposition de certains faits acquis par l'expérience clinique, quelques particularités biologiques du tréponème de la paralysie générale, notamment : son *affinité réduite pour la peau et les muqueuses*, sa *tendance à envahir précocement le système nerveux*, son *long cycle évolutif entrecoupé par des poussées cycliques brusques et aiguës*, la *persistance de sa virulence et de son pouvoir infectant par le sperme*, sa *résistance à la température et sa sensibilisation par les changements humoraux réalisés par la malaria-thérapie*.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

C'est dans les images histo-pathologiques que se reflète la virulence du tréponème de la paralysie générale.

Sans entrer dans la description des données anatomopathologiques, ce qui sortirait du cadre de notre étude, nous ferons seulement les remarques suivantes :

Dans l'état actuel de la pathologie médicale, l'anatomie pathologique doit être considérée à la base de toute description clinique. C'est dans le processus anatomopathologique qu'on retrouve certaines particularités de la maladie. La ponction lombaire, dans le cas de la P. G., quoique constituant dans nombre de cas une véritable *biopsie*, d'après l'expression si imagée de WIMAL, ne peut pas nous renseigner sur tous les processus qui évoluent dans l'intimité des méninges et beaucoup moins sur les phénomènes qui ont lieu dans le parenchyme cérébral. C'est pour cette raison que nous considérons comme insuffisamment prouvées les déductions des auteurs qui, se basant uniquement sur des constatations tirées de l'examen du liquide c. r., affirment que le processus méningé serait primitif, alors que le processus parenchymateux serait secondaire. Nous nous appuyons sur l'opinion autorisée de CLAUDE, TARGOWLA et SANTENOISE (1) qui, dans une étude sur « *La phase présymptomatique de la paralysie générale* » arrivent à la conclusion suivante : « La méningite latente de la neurosyphilis est susceptible d'apparaître tantôt dès la période secondaire, tantôt plus ou moins tardivement. Elle est associée à des altérations du parenchyme nerveux et lors-

(1) CLAUDE H. TARGOWLA (R.) et SANTENOISE (D.). — *La Presse médicale*, 30 janv. 1924, N° 9, p. 89.

qu'on constate, en particulier, des réactions du liquide céphalo-rachidien présentant les caractères du syndrome humoral paralytique, les lésions cérébrales sont déjà en pleine évolution. On est ainsi conduit à admettre, *en tenant compte, en outre, des résultats fournis par la recherche du tréponème, que la localisation de l'agent pathogène au niveau des éléments nobles du névraxe, constitue le phénomène initial, parfois très précoce de la maladie de Bayle*, quelle que soit la voie d'accès ».

D'ailleurs, les recherches anatomo-pathologiques, aujourd'hui classiques, qui débutent avec ROKITANSKI en 1856 et qui furent complétées par MAGNAN, WESTPHAL, MIERZYEWSKI, TUCZEK, MENDEL, ALZHEIMER, JAHNEL, NISSL, JOFFROY, KLIPPEL, ANGLADE, ACHUCARO, LHERMITTE, etc., n'ont pas pu conclure, d'après les simples images histopathologiques (où les tréponèmes n'étaient pas encore mis en évidence), quelle est la localisation primordiale — méningée ou parenchymateuse — du processus réalisant l'image caractéristique de la paralysie générale. On avait, à ce moment, plutôt l'impression d'une simultanéité des deux processus. Nous verrons, dans le chapitre suivant, combien les opinions sur cette question ont changé depuis la découverte du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux.

Mais pour la question qui nous préoccupe — les propriétés virulentes du tréponème de la paralysie générale — il est important de constater l'existence dans le cerveau des paralytiques généraux de deux processus anatomopathologiques différents : 1° un processus prédominant de *dégénérescence* frappant *l'élément noble*, les cellules nerveuses, les ramifications dendritiques et les fibres nerveuses — donc surtout *ectodermique*.

2° Un processus *inflammatoire*, réactionnel, frappant la névroglie et les *éléments conjonctivo-vasculaires*. Il ne faut pas exagérer l'importance de la prolifération névroglique, car

ainsi que le remarque J. LÉPINE (1) : « plus les éléments nerveux sont dégénérés, plus le tissu névroglie gagne en netteté ». Il résulte donc que le processus réactionnel frappe surtout les éléments *d'origine mésodermique*.

Nous ne pouvons pas nous expliquer la dégénérescence des cellules nerveuses que par la *virulence élective (spéciale) du tréponème*, qui agit soit directement, par des troubles mécaniques, soit, ce qui est plus probable, par l'intermédiaire des toxines.

Sans entreprendre ici l'analyse détaillée des différences anatomo-pathologiques entre la paralysie générale et la syphilis « cérébro-spinale », nous concluons, avec BROUWER (2), que dans la Syphilis « cérébro-spinale » les lésions les plus marquées concernent les éléments mésodermiques et que l'infiltration cellulaire qu'on retrouve dans toutes ces maladies du système nerveux a, dans la paralysie générale, une tendance à rester cantonnée et à ne pas envahir le tissu parenchymateux.

De telles conclusions ont une grande importance, car elles nous révéleront les propriétés biologiques particulières du tréponème de la paralysie générale : une *virulence élective* et une *affinité marquée pour l'élément noble, ectodermique du cerveau*.

Dans le cadre des conceptions de LEVADITI et de son école, le fait signalé ci-dessus acquiert une signification importante dans la pathologie générale. Depuis la communication de LEVADITI (3) sur les feuillets embryonnaires et leurs rapports avec les microorganismes pathogènes, faite à l'Académie des Sciences en 1921, on a divisé les microorganismes en deux groupes : un

(1) LÉPINE (J.), in *Nouveau Traité de Médecine*. Fascic. XIX, p. 642.

(2) BROUWER (B.). — *Lues Nervosa*, Psychiatrische en neurologische Bladen, 1920, Nos 5 et 6.

(3) LEVADITI (C.). — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 8 août 1921. T. 173. p. 370

premier groupe, constitué par des germes visibles: les bactéries, les champignons, les spirilles et les protozoaires, qui ont des affinités pour les tissus dérivés du *mésoderme*, et un deuxième groupe, dont font partie surtout les germes filtrants et invisibles, ayant une affinité marquée pour les tissus dérivés de l'*ectoderme*. Dans cette division, le tréponème de la paralysie générale paraissait faire une exception, car quoique, d'après les connaissances bactériologiques de cette époque, il entrât dans la catégorie des microorganismes visibles, il avait une affinité pour les tissus dérivés de l'*ectoderme*. A la lumière des recherches récentes, ce point obscur semble trouver une explication. Les formes granulaires, ultramicroscopiques et invisibles du tréponème le font logiquement classer dans le deuxième groupe des germes à affinité ectodermique, au moins pour ce qui concerne une des formes évolutives du tréponème. Nous rapprocherons de cette constatation, la découverte d'une variété neurotrophe de *Spirochaeta Duttoni* (BUSCHKE et KROO) (1) et le fait que ce même virus peut, dans certaines circonstances, achever son cycle évolutif et aboutir à la forme spirillaire (C. LEVADITI, T. ANDERSON, F. R. SELBIE et Mlle R. SCHOEN) (2). D'autres spirochètes présentent des modifications analogues de leur visibilité et de leur filtrabilité (spirille de la fièvre des tiques africaines, spirochète de la fièvre jaune, spirochète ictéro-hémorragique). Il semblerait donc que leurs formes invisibles acquièrent des affinités pour le système nerveux et que le tréponème partagerait avec eux cette curieuse particularité biologique.

(1) BUSCHKE et KROO. — Klin. Woch, 1922, T. I, p. 2.470.

(2) LEVADITI (C.), ANDERSON (T.), SELBIE (F. R.) et Mlle SCHOEN. — R. Bull. de l'Acad. de Médecine, séance du 24 décembre 1929, T. CII, N° 42.

*
* *

Nous arrivons, après cette brève étude, aux conclusions suivantes :

La paralysie générale présente une image histo-pathologique absolument caractéristique ; le tréponème de la paralysie générale provoque un processus de dégénérescence, frappant les cellules nerveuses et un processus inflammatoire, réactionnel, frappant la névroglie et surtout les éléments méningo-vasculaires ; l'anatomie pathologique, avant la mise en présence du tréponème, concluait ou à la primitivité du processus parenchymateux ou, plus souvent, à la simultanéité des deux processus ; les constatations tirées de l'examen du liquide c. r. sont insuffisantes pour conclure à la primordialité de l'un ou de l'autre de ces processus ; le tréponème de la paralysie générale paraît doué d'une affinité particulière pour les constituants ectodermiques du cerveau ; l'étude est en cours pour élucider quel est le rapport entre cette affinité ectodermique et le stade invisible du cycle évolutif du virus syphilitique (il est probable qu'il s'agit d'une loi générale concernant les formes invisibles de quelques spirochètes, qui acquièrent des propriétés neurotropes.

LE TREPONEME DANS LE CERVEAU (1) ET LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN DES PARALYTIQUES GENERAUX

C'est VERSÉ (2), semble-t-il, qui a démontré pour la première fois, dans un cas de phlébite syphilitique des veines cérébrales et médullaires avec névrite radiculaire, la présence du tréponème dans la lumière des vaisseaux, sa pénétration dans leurs parois et ensuite dans la substance nerveuse, où il produit des phénomènes de dégénérescence. Le manuscrit de l'auteur était déjà préparé au moment où NOGUCHI et MOORE (3) publièrent la découverte des tréponèmes dans le cerveau des paralytiques généraux.

Ces auteurs montrent, que si l'on traite des fragments de cerveau de paralytiques généraux par la méthode de LEVADITI (imprégnation après fixation au formol, réduction par l'acide pyrogallique formolé) on peut mettre en évidence des tréponèmes typiques dans le cortex cérébral. Dans leurs premières recherches, ils ne trouvent des tréponèmes que 12 fois sur 70 examens, soit dans 17 % des cas. NOGUCHI (4) les constate ensuite 48 fois sur 200 cas examinés, soit dans 24 % des cas. HOFFMANN (5) vérifie, sur les préparations qui lui ont été envoyées par NOGUCHI, la réalité de la découverte. Des tréponèmes typiques peuvent être mis en évidence dans la sub-

(1) Nous insisterons beaucoup sur la morphologie du tréponème décelable dans le cerveau des paralytiques généraux, pensant que nous pourrions éclaircir ainsi bien des points concernant son cycle évolutif.

(2) VERSÉ (M.). — *Beitrag zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1913, T. 56.

(3) NOGUCHI et MOORE. — *Journ. of experim. med.*, 1^{er} février 1913.

(4) NOGUCHI. — *Münch. med. Woch.*, 14 avril 1913.

(5) HOFFMANN. — *Deutsche med. Woch.*, 1913, N° 11.

stance grise des circonvolutions, disposés d'une manière diffuse, sans relation apparente avec les méninges, ni avec les vaisseaux. HOFFMANN remarque à côté de spirochètes typiques, des formes enroulées, qu'il considère comme des formes de repos, analogues à celles qu'il avait déjà décrites antérieurement (*Handbuch der Geschlechtskrankheiten*, t. 2, p. 815). Les constatations de NOGLUCHI ont été confirmées par MARINESCO et MINÉA (1) (2 cas positifs sur 27 examinés).

La même année, LEVADITI, MARIE et BANKOWSKI (2) publient leurs trois premiers résultats positifs, suivis bientôt d'autres, ce qui portait à 11 le nombre des cas dans lesquels ils ont trouvé des tréponèmes (sur 41 examinés).

Ils ont utilisé les moyens de recherches suivants : 1° examen à l'ultramicroscope d'une émulsion d'un petit fragment d'écorce cérébrale dans de l'eau salée; 2° examen des frottis colorés à l'encre de Chine, par la méthode de Fontana-Tribondeau et par le procédé de LÖEFFLER; 3° examen des coupes, en utilisant l'ancienne méthode de LEVADITI (imprégnation argentine) sans y apporter des modifications appréciables. Les coupes ont intéressé les régions qui à l'examen ultramicroscopique se sont montrées riches en tréponèmes. *Le tréponème de la maladie de Bayle nous apparaît donc doué d'une extrême vitalité, puisqu'on le retrouve vivant dans les cerveaux frais des paralytiques généraux décédés.*

Les auteurs ont constaté des tréponèmes dans le culot de centrifugation du liquide ventriculaire. Ils les ont trouvé d'une façon constante dans l'écorce cérébrale des paralytiques suc-

(1) MARINESCO et MINÉA. — *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1^{er} avril 1913, N° 12.

(2) Pour le mémoire d'ensemble, voir : LEVADITI (C.), MARIE (A.) et BANKOWSKI (J.), *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1913, N° 7, p. 577, et pour les premières communications : MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOWSKI (J.), *Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, avril 1913, et MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOWSKI (J.), *Comptes Rendus des Séances de la Soc. de Biologie*, 1913, T. LXXIV, p. 1.009.

combés en *ictus* (1). Ils pensent « qu'à la condition de se servir d'une technique appropriée et d'examiner systématiquement chaque circonvolution cérébrale, on réussit à découvrir le tréponème dans la grande majorité, sinon dans tous les cas, de paralysie générale ».

Les tréponèmes sont disposés d'une manière diffuse dans la substance grise des circonvolutions, tout près de l'écorce. Certains d'entre eux sont en relation avec les parois vasculaires. Cette dernière constatation n'a pas été faite par NOGUCHI, mais nous verrons que d'autres auteurs l'ont confirmé par la suite. Dans l'un des cas (obs. III), les parasites forment de véritables foyers, alors que d'autres zones de la corticalité très voisines des premières en sont totalement dépourvues. Les auteurs remarquent à côté des spirochètes typiques, d'autres formes, surtout au voisinage des cellules nerveuses, entortillées, analogues à celles qu'ils ont constatées antérieurement dans les lésions syphilitiques proprement dites.

A la suite de ces recherches, ils arrivent à la conception suivante sur l'étiologie et la pathogénie de la paralysie générale :

« La paralysie générale est une maladie due à la pullulation des tréponèmes dans l'écorce cérébrale et aux lésions que cette pullulation engendre. La prolifération des parasites paraît procéder par poussées successives; ses localisations varient d'un cas à l'autre, tout en étant plus fréquentes au niveau des zones antérieures du cerveau. Il y a une analogie frappante entre ces poussées tréponémiques cérébrales, d'une part, et l'apparition périodique des manifestations spécifiques cutanées et muqueuses, d'autre part. On pourrait comparer ces foyers multiples et successifs à autant de syphilomes du cortex cérébral, laissant après eux une sclérose équivalente à l'induration post-chancreuse. Lorsqu'un foyer parasitaire se stérilise spontanément

(1) MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOSWKI. — *Comptes Rendus des séances de la Soc. de Biologie*, séance du 10 mai 1913, T. LXXIV, p. 2.009.

ment, après avoir engendré des lésions indélébiles, un autre se forme dans des circonvolutions encore intactes ; cela explique pourquoi les zones cérébrales les plus lésées macroscopiquement ne sont pas toujours, d'après nos observations, les plus riches en parasites. Enfin, il nous paraît probable que *l'ictus apoplectiforme* des paralytiques correspond à ces poussées tréponémiques aiguës, surtout lorsque ces poussées sont localisées au niveau des zones motrices. On aura donc plus de chance de déceler le tréponème dans le cerveau des paralytiques qui succombent en *ictus*, que chez les malades qui meurent dans l'intervalle de ces poussées parasitaires aiguës, à la suite de maladies intercurrentes. »

Nous nous expliquons aujourd'hui bien des points obscurs de l'histoire naturelle du tréponème de la paralysie générale. Nous comprenons maintenant que la difficulté de la mise en évidence du tréponème dans certains cas pourrait s'expliquer aussi par les phases de son cycle évolutif. Si le tréponème se trouve dans une phase granulaire, il sera difficilement décelable par nos moyens actuels d'investigation. Au contraire, s'il sort de son état de latence, pullule et prend une forme de spirochète, il sera facilement décelable et provoquera des symptômes aigus, tel *Pictus*.

D'autres auteurs ont confirmé ces recherches. Citons : GEBER, BENEDE et FABER (1), qui trouvent des tréponèmes dans 2 cas sur 15 examinés, puis JAHNEL (2) qui décrit des formes longues et courtes de tréponèmes dans le cerveau des paralytiques généraux. BÉRIEL, JACOB, LEVY, MOTT, RÄCKE (qui utilisa la méthode de Jahnel), SCHMORL, VERSÉ, SPRENGER (3), qui constate dans les cerveaux des paralytiques généraux des tréponèmes disposés autour des vaisseaux, différents des

(1) GEBER, BENEDE et FABER. — Wiener Klin. Woch., 1913, N° 38, p. 1.491.

(2) JAHNEL. — Arch. f. Psych. u. Nervenkrank, 1917, T. LVII, p. 382.

(3) SPRENGER (G.). — Arch. f. Psych. u. Nervenkrank, 1920, T. LXI, p. 479.

tréponèmes banaux parce qu'ils ont 25-30 tours de spires (au lieu de 8-13) et un tiers de μ de largeur (au lieu de $2/3 \mu$). ils ont aussi révélé l'importance de la mort par l'ictus.

Signalons encore quelques travaux qui ont complété au cours de ces dernières dix années l'étude du tréponème décelable dans la substance cérébrale des paralytiques généraux.

BRAVETTA (1) (de Pavia) a utilisé la méthode d'imprégnation de JAHNEL, qu'il considère comme une modification de la méthode de LEVADITI. Dans son étude « *Sur la présence de spirochètes dans l'encéphale des paralytiques* » il publie de très jolies microphotographies, représentant des formes variées de tréponèmes. Dans une préparation on les voit minces, courts, avec moins de 10-12 tours de spires; dans une autre ils apparaissent toujours fins, mais de beaucoup plus longs, avec 18-20 tours de spires; enfin, dans une troisième préparation, nous voyons de tréponèmes courts et gros, intensément colorés, avec un corpuscule situé ou au milieu du corps spirochétien, ou aux deux extrémités. Ailleurs, le spirochète nous offre un aspect grossier à renforcement granuliforme ou encore fragmenté, avec alternance de traits gros et de traits amincis.

Cherchant à interpréter ces formes, il rappelle que MAR-MOREK considérerait la forme courte comme le stade juvénile du tréponème, la forme longue comme le stade de maturation, la forme fragmentée comme un stade de dégénérescence. JAHNEL interprète comme *spore* le corpuscule qui se trouve au milieu du corps spirochétien ou à son extrémité. Nous verrons qu'à la lumière des nouvelles recherches, cette dernière hypothèse ne peut plus être soutenue.

Retenons encore de l'étude de BRAVETTA, l'observation de la relation fréquente des tréponèmes avec les vaisseaux, sans qu'il existe de lésions vasculaires de même que les rapports étroits

(1) BRAVETTA (E.). — Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Pavia, 1921. Anno XXXIV, fasc. 1-2.

des tréponèmes avec les cellules nerveuses, dans l'intérieur desquelles il ne les a jamais constatés.

BRAVETTA arrive à cette conclusion, qui concorde avec la nôtre, à savoir que **les formes cliniques de la paralysie générale correspondent aux stades successifs du cycle évolutif du spirochète.**

BERTOLUCCI (1) étudie également la variété des formes du tréponème dans l'encéphale des paralytiques généraux et ses rapports avec la cellule nerveuse. Il trouve aussi des tréponèmes ayant une boucle, ou une masse ronde ou ovale à une ou aux deux extrémités ; puis des tréponème dessinant un anneau complet, des tréponèmes avec granulations ; d'autres présentant des phénomènes de division longitudinale ; d'autres encore avec des ramifications latérales ou terminales. Il remarque qu'il n'a jamais rencontré de telles formes dans les autres manifestations syphilitiques. Il a observé une seule fois des spirochètes portant un anneau à une de leurs extrémités, mais il ne peut pas conclure si ces formes diverses représentent des stades évolutifs, ou de dégénérescence.

Pour ce qui est des rapports du parasite avec les cellules nerveuses, si, le plus souvent, les parasites forment un réseau autour de la cellule, il n'est pas rare non plus, d'après BERTOLUCCI, de les rencontrer dans le cytoplasma. L'auteur montre des figures où un, deux et même trois parasites habitent une cellule ; il explique ce fait soit par un accident (le germe rencontrant dans sa progression l'obstacle-cellule, le traverse), ou par un phénomène actif (le parasite tend vers la cellule, l'assaille et la pénètre pour ses besoins vitaux), ou encore par un phénomène de phagocytose (la cellule se défendant contre le parasite et l'englobant), ou, enfin, par un phénomène qui ne se réalise qu'après la mort du sujet (le parasite qui, on le sait,

(1) BERTOLUCCI. — Rassegna di Studi psichiatrici. Vol. X, fasc. 5-6, p. 222. et *L'Encéphale*, mai 1922, p. 318.

conserve encore sa mobilité, réussissant alors à pénétrer dans la cellule).

Mais l'opinion de BERTOLUCCI n'est pas partagé par PACHECO (1). Dans son étude « *Sur la localisation du TREPONEMA PALLIDUM dans le cerveau des paralytiques généraux* », PACHECO dit ne jamais avoir constaté des tréponèmes à l'intérieur de cellules nerveuses. On peut voir sur ces microphotographies *les tréponèmes qui sont apportés dans le parenchyme nerveux par les capillaires sanguins*. La réalité de ce fait est surtout saisissable au niveau des points de bifurcation des petits vaisseaux. Les tréponèmes sont particulièrement abondants dans les deuxième et troisième couches des cellules corticales. Il serait donc probable que la *réaction méningée soit de nature secondaire*.

Le travail de PACHECO est très intéressant et les images très démonstratives. On peut suivre la pénétration des tréponèmes dans la substance cérébrale. On les voit vers la périphérie d'un capillaire, puis dans la paroi du capillaire et enfin ayant pénétré dans la lumière de celui-ci. Les tréponèmes ont un tropisme spécial pour les cellules nerveuses. Ils se dirigent vers une cellule, l'attaquent à la périphérie sans envahir son intérieur. *La cellule nerveuse constitue une barrière et non un abri pour le tréponème*. On peut reconstituer la voie d'invasion des tréponèmes par l'examen des coupes, sur lesquelles on voit les tréponèmes se dirigeant vers une cellule nerveuse. Il est à remarquer que ces tréponèmes sont situés uniquement au voisinage d'une petite artériole, point d'entrée des tréponèmes.

Les tréponèmes sont très rares dans les méninges. Les images de PACHECO, représentant des cellules nerveuses entourées de spirochètes, rappellent les figures histologiques montrant un ovule attaqué par les spermatozoïdes. Il s'agit proba-

(1) PACHECO E. SILVA. — *Revue neurologique*, Déc. 1926, T. II, N° 6.

blement ici, d'une même loi biologique qui régit les tropismes. Nous enregistrons des faits sans pouvoir préciser leur mécanisme intime.

La découverte de la trépanoponction par NEISSER et POLLACK et par BÉRIEL et DURAND (1) ouvre une nouvelle voie d'investigation, qui donnera des résultats plus fructueux.

*
**

FORSTER et TOMASCZEWSKI (2) publièrent d'abord leurs deux premiers cas (sur 6 examinés), où ils observèrent des *spirochètes vivants à l'ultramicroscope*. Ils continuent leurs recherches (3) sur 61 sujets et trouvent des tréponèmes dans 27 cas, c'est-à-dire dans 44 % des cas examinés. Dans 11 cas ils décèlent des spirochètes en aussi grande quantité que dans les lésions primaires, secondaires ou de syphilis congénitale. Dans 16 cas, ils examinèrent pendant près de 2 heures pour trouver 1 ou 2 spirochètes. A remarquer la présence du tréponème dans deux cas de paralysie générale juvénile. Les spirochètes se présentent sous l'aspect typique, avec un faible pouvoir de réfringence de la lumière.

VALENTE (4) a fait 40 examens, se servant du procédé de Neisser-Pollack-Bériel. Il a eu 28 résultats positifs, c'est-à-dire 70 % des cas examinés.

« Ceci paraît indiquer que l'observation faite sur le vivant est supérieure à l'examen sur coupes ou sur frottis effectué post-mortem, l'agonie et la putréfaction cadavérique faisant

(1) BÉRIEL (L.) et DURAND (P.). — *Lyon Méd.*, T. 121, p. 862.

(2) FORSTER (E.) et TOMASCZEWSKI (E.). — *Deutsche med.*, 1913, N° 26.

(3) FORSTER (E.) et TOMASCZEWSKI (E.). — *Deutsche med. Woch.*, 1914, N° 14.

(4) VALENTE. — *Arquivos do instituto bacteriologico Camara Pestana*, Lisbonne, 1912, T. V, f. I, cité d'après : LEVADITI et MARIE (A.). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1919. T. XXXIII, p. 741.

disparaître les tréponèmes, surtout lorsqu'ils sont clairsemés dans l'écorce cérébrale. » (1).

La présence du virus syphilitique dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux a été recherchée par UHLENHUTH et MULZER (2), au moyen de l'inoculation aux lapins, sans succès. Des résultats positifs ont été enregistrés par MATTAUSCHEK et VOLK (cités par Forster et Tomaszewski loc. cit.), par HOFF et POLLAK (3), à la suite de l'inoculation sous-durale de liquide céphalo-rachidien des paralytiques, au lapin. PLAUT (4), par le même procédé, a obtenu des résultats positifs. Les modifications du liquide sont passagères. PETTE (5) conteste l'exactitude des expériences de PLAUT. Les courbes seraient dues à l'encéphalite spontanée ; l'absence de réactions colloïdales serait très caractéristique et prouverait l'inexistence d'un processus nerveux syphilitique. Les modifications histologiques ne seraient provoquées que par une encéphalite spontanée.

Nous aurions dû rapporter dans le chapitre de l'expérimentation, toutes ces recherches concernant la mise en évidence du virus syphilitique dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques, au moyen de l'inoculation aux animaux. Mais les recherches directes du tréponème dans le liquide sont tellement exceptionnelles, que pour le enchaînement des idées, nous avons cru nécessaire de parler déjà ici de ces expériences. Pour ces raisons, les travail de WILE et KIRCHNER (6) concernant une

(1) LEVADITI (C.), BANU (G.) et MARIE (A.). — *C. R. de l'Académie des Sciences*, séance du 27 oct. 1919, p. 169.

(2) UHLENHUTH et MULZER. — *Berl. Klin. Woch.*, 1913, N° 14, p. 2.031.

(3) HOFF et POLLAK. — *Jahrb. f. Psychiatrie u. Neurol.*, 1925, T. XXXIV, p. 281, et *Klin. Wochenschrift*, 1926, p. 1.235.

(4) PLAUT (F.). — *Klin. Wochenschrift*, 1926, N° 16, p. 711 et 1926, N° 27, p. 1.235.

(5) PETTE (II.). — *Zeitschrift für gesamte. Neurologie u. Psychiatrie*, 1927, T. 18, N° 4.

(6) WILE et KIRCHNER. — *Archives of Dermatology and syphilology* (Chicago), 1923, N° 6 et *Presse médicale*, 16 févr. 1927.

nouvelle méthode pour déceler le tréponème dans le liquide céphalo-rachidien, est pour nous extrêmement précieux. WILE et KIRCHNER modifiant la méthode d'ALZHEIMER, sans recourir à la centrifugation, qui altère les éléments, s'adressèrent au Kaolin et à la crème d'alumine parfaitement neutre. Ils examinèrent 101 cas de syphilis à des phases diverses. Ils ont trouvé des tréponèmes dans 12 cas :

7 cas de Syphilis précoce : le chancre existait encore dans 2 cas ; les lésions secondaires étaient apparues dans les autres 5 cas.

5 cas de syphilis tardives : tabès, paralysie générale, périostite, gomme du testicule, syphilis cérébro-spinale.

Deux faits paraissent donc s'opposer l'un à l'autre. D'une part la facilité relative de la mise en évidence du tréponème dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux par des moyens directs, d'autre part les résultats négatifs de l'inoculation du liquide céphalo-rachidien aux animaux.

Nous touchons ici à l'idée fondamentale de notre thèse. Ces constatations relatives au liquide céphalo-rachidien se superposent aux expériences de LEVADITI, MARIE et LÉPINE (1), que nous exposerons plus loin, montrant que, malgré la présence presque constante des tréponèmes dans le cerveau des paralytiques, l'inoculation au lapin de la substance cérébrale reste toujours négative. Il semble donc que le tréponème subit dans le liquide céphalo-rachidien et dans le cerveau des paralytiques généraux une modification de ses propriétés virulentes.

Tâchons, malgré la complexité de faits exposés, de dégager quelques conclusions :

On est en droit de présumer que le virus syphilitique est toujours présent dans le cerveau des paralytiques généraux

(1) LEVADITI (C.), MARIE (A.) et LÉPINE (P.). — *Comptes Rendus de la Soc. de Biologie*, séance 15 février 1930, p. 467.

Sa mise en évidence dépend de deux facteurs : du stade clinique de la maladie et de la technique que nous employons.

L'échec de la découverte de la forme spirochétienne peut s'expliquer dans certains cas, par l'existence d'un stade de latence du *Treponema pallidum*, stade dans lequel le tréponème est difficilement décelable par nos moyens actuels de recherche.

Le tréponème de la paralysie générale est doué d'une très grande vitalité, puisqu'on le retrouve vivant à l'ultramicroscope, non seulement par la trépano-ponction, mais aussi dans le cerveau frais des paralytiques ayant succombés.

L'examen attentif de nombreuses coupes histologiques nous a permis d'étudier la morphologie du tréponème de la paralysie générale.

Nous considérons certaines formes comme des stades du cycle évolutif du tréponème, d'autres comme des formes de dégénérescence ou de vie latente.

Les phases cliniques de la paralysie générale correspondent aux stades successifs du cycle biologique du spirochète.

Les tréponèmes sont apportés dans la substance cérébrale par les capillaires sanguins.

Le fait qu'ils sont surtout localisés dans la 2^e et 3^e couches des cellules pyramidales de la substance grise du cerveau, et qu'ils sont rares dans les méninges, prouverait que la réaction méningée est de nature secondaire.

L'EXPERIMENTATION

La biologie du tréponème de la paralysie générale a été établie par l'observation clinique, par l'étude histopathologique, par la mise en évidence du spirochète de la syphilis dans le cerveau des paralytiques généraux et surtout par l'expérimentation. Tous ces moyens d'observation ont été concordants et nous ont permis d'arriver à une conception unitaire.

Il nous semble intéressant de relever deux propriétés des spirochètes, qui sont partagées par le *Treponema pallidum* : l'existence de nombreuses variétés de virus et d'un stade invisible dans leur cycle évolutif.

1° LA PLURALITÉ DES VIRUS SYPHILITQUES a été soutenue pour la première foi par LEVADITI et MARIE (1). Ces auteurs ont établi, à la suite de longues recherches, l'existence de deux virus syphilitiques : l'un neurotrope, l'autre dermatrope.

La plus curieuse différence entre ces deux virus est la difficulté que présentent les tentatives de transmission du tréponème de la paralysie générale aux animaux d'expérience et l'évolution particulière de l'infection, dans les rares cas où les résultats ont été positifs [LEVADITI et MARIE (2), PLAUT et MUL-

(1) LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, févr. 1913, T. XXXVII, p. 189. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1914, T. CLVII, p. 1595, séance du 8 juin; « Le Tréponème de la P. G. ». *Annales de l'Institut Pasteur*, 1919, T. XXXIII, p. 741. *Abg. Zeitschrift f. Psychiatrie u. Nervenkrk.*, 1914, T. 71, p. 834.

(2) LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 27 oct. 1919, T. 169, p. 742.

ZER (1), LANDSTEINER et POETZEL (2), en 1908, sans résultats précis, NOGUCHI (3), UHLENHUTH et MULZER (3), PETTE (4) avec résultats incertains].

Malgré les critiques adressées à cette conception, on ne conteste plus aujourd'hui que le tréponème de la paralysie générale a des propriétés qui lui sont spéciales. Mais on ne s'accorde pas à admettre que cette différenciation a été initiale et primitive. On soutient que le tréponème s'est adapté progressivement à l'organisme et a changé ses caractères biologiques sous l'influence du milieu nerveux où il séjourne. Loin de nous l'idée de trancher cette controverse. Mais qu'il nous soit permis seulement de remarquer qu'outre l'existence, parmi la multitude des germes syphilitiques, de souches ayant une aptitude plus grande à se localiser dans les centres nerveux, sans qu'elles soient pour cela complètement avirulentes pour la peau ou certains viscères, *on peut aujourd'hui supposer que les formes invisibles ou granulaires du tréponème peuvent nous expliquer l'affinité pour le système nerveux de certaines sources d'infection syphilitique.*

La multiplicité des souches à affinité différente n'est pas propre au tréponème ; presque tous les microbes présentent la même différenciation.

Mais le tréponème dermatrope, à son tour, présente aussi de nombreuses variétés. *Cette multiplicité des virus syphilitiques dermatropes* a été étudiée en France par FOURNIER et SCHWARTZ (5) (la souche F. A. et la souche F. B. qui se com-

(1) PLAUT et MULZER. — Münch. med. Woch., 1922, N° 14, p. 496.

(2) LANDSTEINER et POETZL. — Centralblatt für Bakteriologie. Referate 1908, T. XLI, p. 791.

(3) Cité par FORSTER (E.) et TOMASCEWSKI (E.). — Deutsche med. Woch., 1914, N° 14.

(4) PETTE. — Klinische Woch., juin 1925, T. IV, N° 25, *Presse médicale*. 12 oct. 1925.

(5) FOURNIER et SCHWARTZ. — Bull. de la Soc. de Dermatologie, 1921, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, T. 37, p. 183.

portaient différemment chez le lapin au point de vue des caractères et de l'évolution des lésions et qui ne vaccinaient pas l'une contre l'autre) et par LEVADITI et MARIE (1), qui ont étudié la souche Ravaut, la souche F. A. et F. B., et le virus Truffi. A l'étranger, NOGUCHI (2) a décrit trois variétés de *Treponema pallidum*, qu'il avait pu entretenir par passages sur des lapins : 1° une variété large de 0,3 μ ; 2° une variété moyenne de 0,25 μ ; 3° une variété mince de 0,2 μ . NOGUCHI avait pu obtenir des cultures pures de ces trois variétés, qui gardent leurs caractères après inoculation aux singes. La durée de l'incubation était plus courte dans le cas de la variété mince, la maladie plus généralisée et l'évolution plus rapide qu'après inoculation des variétés moyennes ou larges. Dans l'infection provoquée par la variété large, la durée de l'incubation était trois fois plus grande et les manifestations se réduisaient à des nodules circonscrits.

PLAUT, MULZER et NEUBÜRGER (3), dépistant l'infection syphilitique par la lymphocytose rachidienne, ont établi les différences entre deux souches de virus dermatropes, la souche « Francfort » et la souche « Munich ». La variété « Francfort » détermine rarement de la lymphocytose, tandis que le liquide céphalo-rachidien est presque constamment altéré chez les animaux contaminés avec la variété « Munich ». Le résultat est le même, quel que soit le mode d'infection (voie testiculaire ou inoculation intravasculaire, chez les tout jeunes lapins).

Dans un travail plus récent, KOLLE (4) constate que les lapins syphilisés une première fois acquièrent l'immunité, en ce sens que quatre-vingt-dix jours après l'inoculation, ils ne

(1) LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, fév. 1930, T. 37, p. 189.

(2) NOGUCHI (H.). — *Journal of experimental medicine*, 1912, p. 200.

(3) PLAUT, MULZER et NEUBURGER. — *Münch. Med. Woch.*, 1922, N° 14, p. 498.

(4) KOLLE. — *Deutsche med. Woch.*, 1926, N° 1, p. 11.

réagissent plus par un syphilome scrotal, à la condition, toutefois, que le virus utilisé lors de la réinfection, soit le même (souche homologue). Si, au contraire, ce virus est différent (souche hétérologue) il y a apparition de chancre dans environ 50 % des cas. L'auteur déduit que le virus syphilitique comporte des variétés multiples, pouvant être différenciées par la réaction d'immunité.

KROO et SCHULZE (1) ont démontré la multiplicité des virus syphilitiques par les réactions immunologiques différentes qu'ils produisent. La souche K22 et R36 présentaient des différences nettes au point de vue de leur réactions sériques (agglutination, fixation du complément, etc.).

PLAUT et KASSOWITZ (2), reprenant l'étude de ces deux souches (K 22 et R 36) et d'une autre, R 32, constatent l'identité de la souche R 36 et R 32, mais doivent admettre l'individualité de la souche K 22.

On doit donc souscrire aux conclusions de LEVADITI et MARIE (3) : « *le spirochète découvert par Schaudinn comporte de nombreuses variétés douées de propriétés biologiques particulières, de virulence inégale, d'organotropisme variable.* »

*
* *

2° L'EXISTENCE D'UN STADE INVISIBLE DANS LE CYCLE ÉVOLUTIF DES SPIROCHÈTES est un fait aujourd'hui acquis. On sait que les spirilles des fièvres récurrentes subissent un cycle évolutif qui comporte un stade d'invisibilité, soit dans l'organisme de l'*Ornithodoros moubala*, insecte vecteur, soit dans le sang même de l'homme. Pour Ch. NICOLLE, la phase invisible serait une

(1) KROO et SCHULZE. — *Klin. Woch.*, 1928, N° 6; 1929, N° 26.

(2) PLAUT et KASSOWITZ. — *Klin. Woch.*, 1930, N° 30, p. 1.396.

(3) LEVADITI et MARIE (A.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, T. XXXVII, p. 189.

phase dépourvue de virulence, mais représentant la forme de conservation et de résistance ; puis viendrait une phase prévisible, où le spirille, encore trop fin pour être visible, serait extrêmement virulent ; enfin, une phase tardive, de spirille adulte visible où la virulence diminue.

Ces travaux ont fait envisager des stades évolutifs semblables chez le spirille de la fièvre des tiques africaines, chez le spirochète de la fièvre jaune, chez les spirochètes de la spirochétose ictéro-hémorragique (1).

D'autre part, BUSCHKE et KROO (2) ont montré que chez les souris infectées avec le spirille de la fièvre récurrente et ayant acquis l'état réfractaire, le cerveau est virulent, alors que ni le sang, ni les organes, ne transmettent la maladie à d'autres souris neuves. Alors qu'en pleine infection spirochétienne, on constate des spirilles en abondance, quand l'animal est devenu réfractaire, on ne peut plus déceler dans le névraxe virulent que des granulations analogues à celles décrites par HOFFMANN (« Handbuch der Geschlechtskrankheiten », T. 2, p. 815), LEVADITI et ROCHÉ (3), etc., dans les lésions syphilitiques et que LEVADITI avait considérées comme une phase évolutive du *Treponema pallidum*.

Ces recherches ont été confirmées par LEVADITI et ANDERSON (4), en ce sens que, dans la plupart des cas, chez les animaux immunisés (souris, rat, lapin ou singe), il leur a été impossible de découvrir la forme spirillaire du virus récurrent dans l'encéphale, malgré la virulence et les altérations microscopiques du système nerveux.

(1) PLICHET (A.). — Les Ultravirus. *La Presse Médicale*, 17 mai 1930, N° 40, p. 675.

(2) BUSCHKE et KROO. — *Klinische Woch.*, T. 1, 1922, p. 2.470; *Arch. f. Dermatol. cond. syphilis*, T. CXLV, 1924, p. 236.

(3) LEVADITI et ROCHÉ. — *La Syphilis*, Masson, édit., 1909.

(4) LEVADITI (C.) et ANDERSON (T.). — *C. R. de l'Acad. des Sciences*, T. 186, 1928, p. 653; *C. R. de la Soc. de Biologie*, T. C, 1929, p. 1.121.

Mais, dans un travail plus récent, LEVADITI, ANDERSON, SELBIE et Mlle SCHOEN (1), montrent que le virus récurrent peut parfois revêtir la forme spirillaire dans l'encéphale virulent d'animaux immuns. Le fait que ce phénomène même n'est pas constant, laisse penser que le virus récurrentiel, habituellement à l'état ultramicroscopique, peut, dans certaines conditions, achever son cycle évolutif et aboutir à la forme spirillaire. Les auteurs se demandent s'il n'existe pas, dans de tels encéphales, des phases alternantes.

Peut-être aussi, certaines zones du cerveau contiennent-elles la forme ultra-microscopique, alors que d'autres renferment des spirilles typiques ?

Il est à remarquer que le virus qui a servi à cette expérience provenait du cerveau d'un rat blanc infecté arrivé à l'état réfractaire. Le virus, qui revêtait une *forme invisible*, a été injecté, par voie intra-péritonéale, à trois autres souris et a montré une *très grande affinité pour le système nerveux*, puisqu'il a provoqué une encéphalite récurrentielle. *C'est un exemple saisissant de neurotropisme de la forme invisible d'un microbe se présentant habituellement sous la forme d'un spirochète.*

« Il est possible, concluent LEVADITI, ANDERSON, SELBIE et Mlle SCHOEN, dans leur travail sus-mentionné, que, dans la paralysie générale, la forme spirillaire ne soit, en réalité, qu'une des phases du cycle évolutif du spirochète pâle neurotrope, phase se développant précisément au niveau des foyers spirochéliens du cerveau des paralytiques généraux ».

(1) LEVADITI (C.), ANDERSON (T.), SELBIE (F. R.) et M^{lle} SCHOEN. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 24 déc. 1929, T. CII, N° 42.

*
* *

Le stade invisible du tréponème paraît aujourd'hui bien établi. Cette question a été étudiée par LEVADITI, Mlle SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI (1), dans un mémoire intitulé : « *Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le « *Treponema pallidum* » n'est qu'une des phases connues?* »

SCHAUDINN et HOFFMANN ont démontré pour la première fois que le *Treponema pallidum* pénètre dans les ganglions lymphatiques satellites du syphilome primaire chez l'homme, et que la ponction ganglionnaire permet de l'y déceler avec une fréquence variable suivant les auteurs (de 40 à 96 %). Cette question a été étudiée ensuite par BAVET, ROSCHER, NICOLAS, FAVRE et ANDRÉ, THIBIERGE, RAVAUT et LESOURD ; ensuite par DROOP, FRÜHWALD, ZIEGLER, QUATTRINI, HABERMANN et MAUELSHAGEN, PODESTA.

La virulence presque constante des ganglions poplités des lapins porteurs des syphilomes scrotaux, contrastant avec l'absence des spirochètes dans le tissu lymphatique, dont l'inoculation avait été suivie de succès, a été démontrée en 1909 par TRUFFI et OSSOLA (2).

BROWN et PEARCE (3) publient en 1921 leur premier travail, dans lequel ils montrent que chez six lapins syphilitisés, il leur fut impossible de constater le *Treponema pallidum* dans les ganglions poplités, et cependant, ces ganglions se sont montrés virulents. Dans un second travail, ils constatent qu'il y a un contraste frappant entre l'infectiosité des émulsions gan-

(1) LEVADITI (C.), Mlle SCHOEN (R.) et SANCHIS-BAYARRI, — *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1928, T. XLII, p. 475.

(2) TRUFFI et OSSOLA. — *Società Medica Pavese*, séance du 7 mai 1909.

(3) BROWN et PEARCE. — *Amer. Journ. of syphilis*, T. 5, 1921, p. 1 ; *Journ. of exper. Med.*, T. 35, 1922, p. 39.

glionnaires et le petit nombre des spirochètes présents dans ces ganglions, puisque ces spirochètes n'ont été vus à l'ultramicroscope que trois fois sur vingt-neuf examens. Ces travaux sont confirmés par EBERSON et ENGMANN. Des constatations analogues ont été faites par UILENHUTH et MULZER, par MÜHLENS et par TOMASCZEWSKY. Ainsi, KOLLE et EVERS (1) ont été précédés par nombre d'autres auteurs avant la publication de leurs recherches, qui confirment celles de leurs précurseurs. La question devient d'autant plus intéressante que les animaux atteints d'une tréponémose inapparente sont susceptibles de contracter un chancre syphilitique. C'est ce qui a été démontré par PRIGGE et ROTHERMUNDTH (2) et par MANTEUFEL et RICHTER (3). Il résulte de ces recherches que des animaux en proie à une infection asymptomatique n'acquièrent pas toujours l'immunité anti-chancreuse (*Schankerimmunität* de KOLLE). De tels animaux, quoique hébergeant des spirochètes dans leurs ganglions, réagissent souvent par des accidents primaires.

La découverte d'un stade invisible du tréponème a eu des conséquences énormes pour l'étude expérimentale de la syphilis. Elle a suscité l'idée de l'existence d'un *cycle évolutif* de l'agent de la syphilis, cycle évolutif qui a été soupçonné par l'étude de la morphologie du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux et qui a été déjà entrevu par SCHAUDINN.

Cette hypothèse a été soutenue par LEVADITI, Mlle SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI (4), dans une communication faite à l'Académie de Médecine et reprise dans le mémoire d'ensemble sus-cité.

Trente-trois ganglions poplités de lapins porteurs de chancres scrotaux ont été examinés soit à l'ultramicroscope, soit sur

(1) KOLLE et EVERS. — Deutsche med. Woch., 1926, N° 26, p. 1.075.

(2) PRIGGE et ROTHERMUNDTH. — Dermat. Zeit., 1927, T. 50, p. 169.

(3) MANTEUFEL et RICHTER. — Deutsche med. Woch., 1926, N° 50, p. 2.113

(4) LEVADITI, M^{lle} SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI. — Bulletin de l'Acad. de Médecine, 1927, T. 98, N° 30, p. 149.

frottis (procédé de FONTANA-TRIBONDEAU), soit, enfin, sur coupes (technique de LEVADITI, de LEVADITI et MANOUÉLIAN et principalement celle de STREMPER-ARMUZZI). Afin de provoquer un enrichissement spirochétien des ganglions, ceux-ci ont été parfois placés dans le milieu de SCHERESCHEWSKY (sérum de lapin demi-coagulé).

Dans aucun de ces trente-trois ganglions, il n'a été possible de déceler des tréponèmes.

Vingt-quatre inoculations de ces ganglions ont fourni dix-huit résultats positifs, soit un pourcentage de succès égal à 67 %.

L'étude microscopique des greffons, pratiquée après l'inoculation des ganglions sous le scrotum des lapins, permet de distinguer deux phases :

1° Une phase *pré-spirochétienne*, pendant laquelle aucune trace de tréponème ne peut être décelée. C'est ce qui n'est pas le cas, par exemple quand on inocule dans la chambre antérieure de l'œil du lapin des fragments de cornée riche en tréponèmes. Dans ce cas, on peut suivre les tréponèmes tout d'abord au niveau du fragment greffé, ensuite dans la cornée de l'animal en expérience (1).

Il y a ici une multiplication lente, mais progressive, du microbe spiralé.

2° La deuxième phase est une phase *tréponémique*, qui commence à partir du quarante-cinquième jour (en moyenne). Nous avons ici une pullulation brusque, quasi-massive, de spirochètes. Le tissu, constitué par des fibroblastes, des lymphocytes, des cellules plasmatiques ou des gros mononucléaires, est littéralement farci de spirochètes. On constate : a) des spirochètes ayant conservé leur aspect caractéristique ; b) des tréponèmes montrant toute une série de modifications morphologiques et tinctoriales.

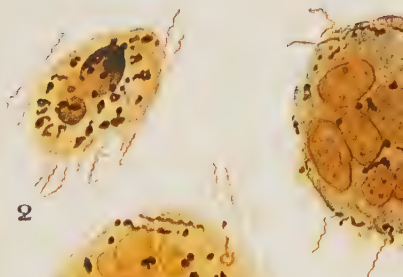
(1) LEVADITI et YAMANOCHI, *C. R. de la Soc. de Biologie*, T. 64, 1908, p. 50.

LÉGENDE DE LA PLANCHE I (1)

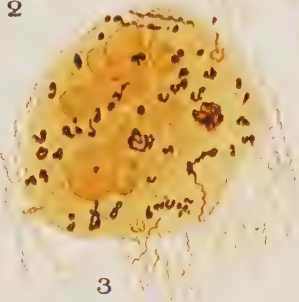
- FIG. 1. — *Lapin 903 N, greffon de ganglion, examiné le quatre-vingtième jour.* Fibroblastes contenant des granulations argentophiles. Tréponèmes libres ou attachés au cytoplasme de ces fibroblastes. Méthode de Stempel-Armuzzi. Gross. : 1.200/1.
- FIG. 2, 3 et 4. — *Lapin 373 N, greffon de ganglion, examiné le quarante-septième jour.* Cellules géantes contenant 2, 6 et 7 noyaux. Dans le cytoplasme de ces cellules, des tréponèmes, formes involutives, colorés en noir. Tout autour, des spirochètes typiques teints en marron clair. Même méthode. Gross. : 1.300/1.
- FIG. 5 et 6. — *Même animal.* Deux très volumineuses cellules géantes, dont le cytoplasme renferme des tréponèmes typiques et quelques formes spirochéliennes involutives, ces dernières teintées en noir. Même méthode. Gross. : 1.300/1.
- FIG. 7. — *Lapin 347 N, greffon de ganglion, examiné le quarante-septième jour.* Fibroblaste contenant des formes spirochéliennes involutives. Même méthode et même grossissement.
- FIG. 8. — *Lapin 381 N, greffon de ganglion, examiné le cinquante-troisième jour.* Volumineuse cellule géante contenant 21 noyaux, des tréponèmes typiques et de rares formes involutives. Même méthode, même grossissement.
- FIG. 9. — *Même lapin.* Petite cellule géante dont le cytoplasme contient de très nombreuses formes spirochéliennes involutives. Même méthode, même grossissement.
- FIG. 10. — *Lapin 347 N, même légende que la fig. 9.*
- FIG. 11. — *Lapin 748 N, greffon de syphilome Truffi, examiné le vingtième jour.* Espace lymphatique contenant de nombreux macrophages dont quelques-uns renferment des formes spirochéliennes involutives. Riche pullulation tréponémique. Même méthode. Gross. : 1.000/1.
- FIG. 12. — *Lapin 903 N, greffon de ganglion, examiné le quatre-vingtième jour.* Fibroblastes renfermant des granulations argentophiles. Tréponèmes très allongés, à ondulations aplaties. Même méthode. Gross. : 1.200/1.
- FIG. 13. — *Coupe de ganglion poplité provenant d'un lapin porteur d'un chancre Truffi, âgé de cent quarante-huit jours.* Au centre, une forme spirochélienne douteuse. Notre méthode. Gross. : 1.000/1.
- FIGURE 14. — *Lapin 381 N, greffon de ganglion, examiné le cinquante-troisième jour.* La coupe montre une riche pullulation tréponémique à la phase spirochélienne du greffon (à comparer avec la figure 11). Méthode de Stempel-Armuzzi. Gross. : 1.000/1.



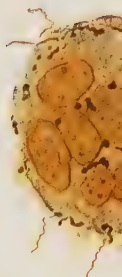
1



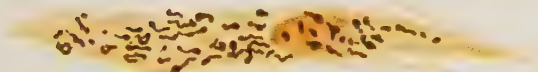
2



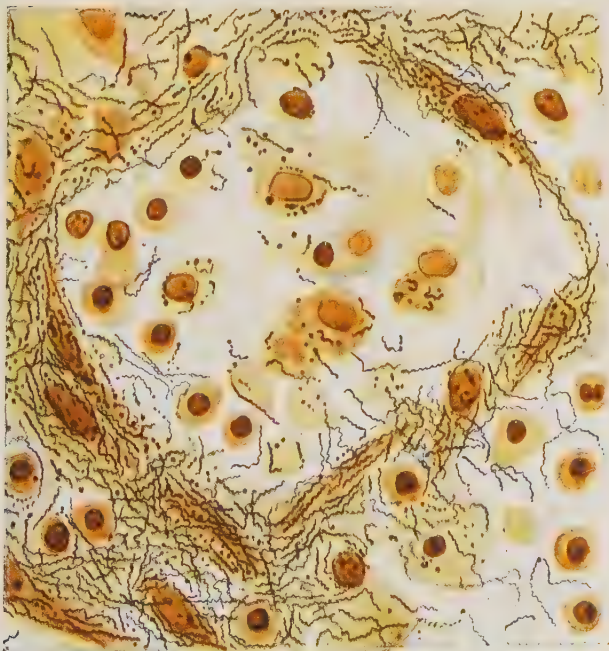
3



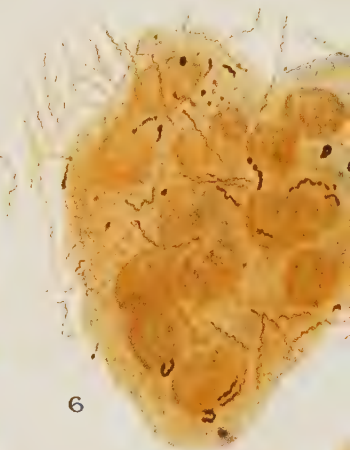
4



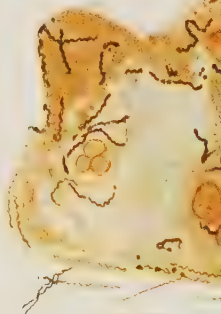
7



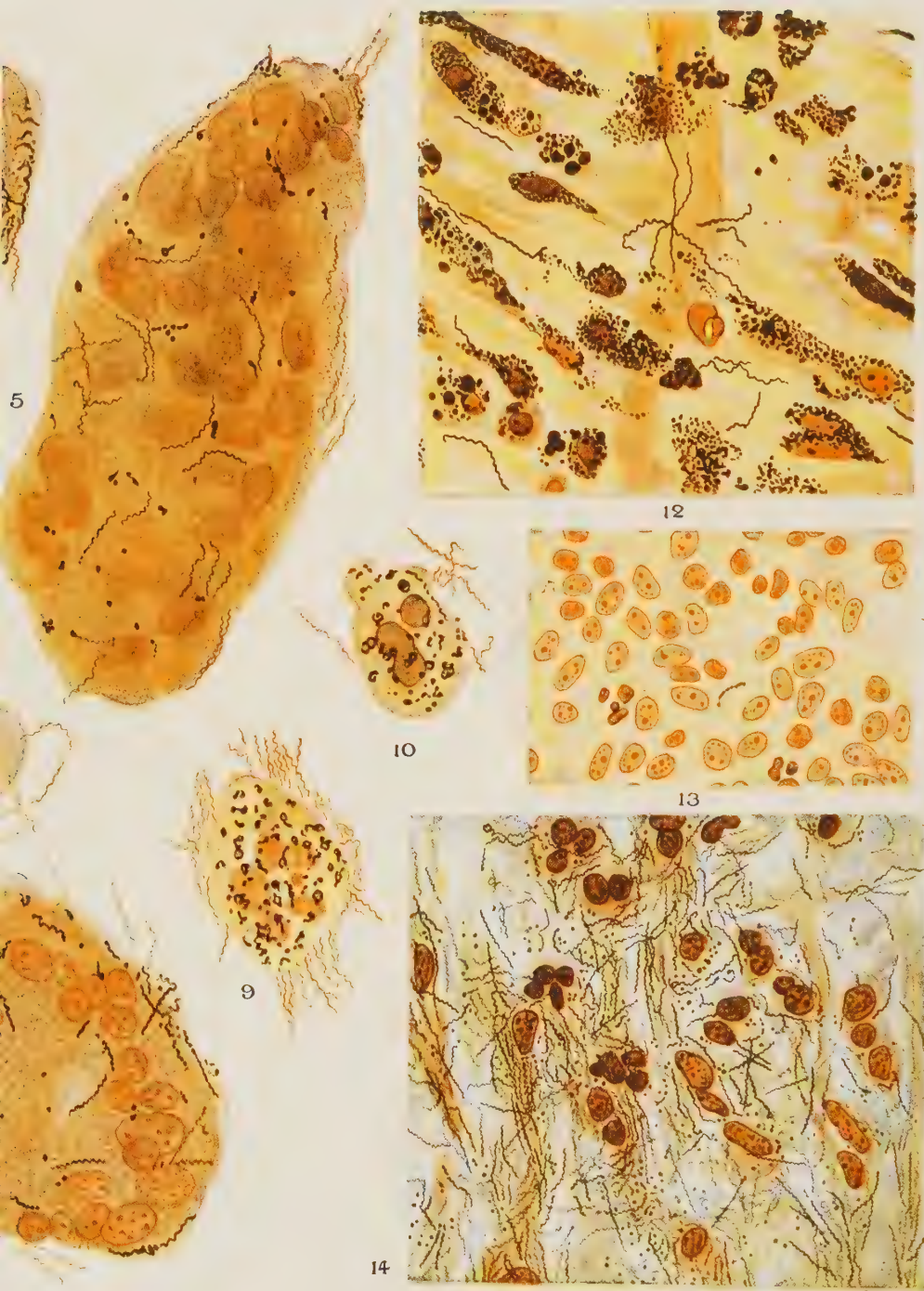
11



6



8



C CONSTANTIN del

Ces tréponèmes déformés, atypiques, sont, pour la plupart, inclus dans le cytoplasma des cellules géantes des fibroblastes et des macrophages.

Nous reproduisons, d'après LEVADITI, Mlle SCHOEN et SANCHIS-

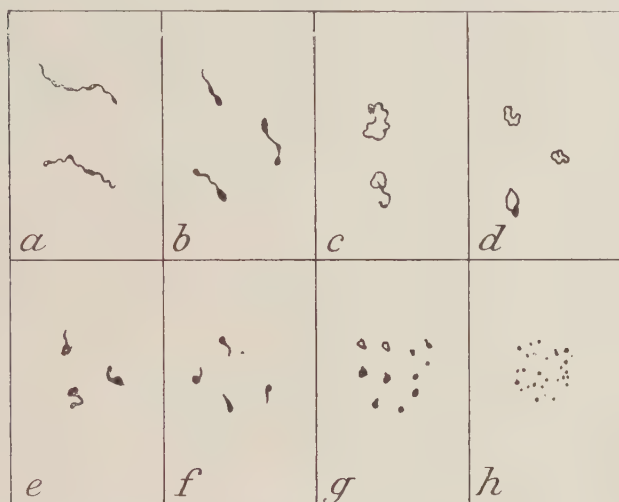


FIG. 1. — Aspect schématique des diverses formes involutives du *Treponema pallidum*. Gross.: 1.000/1.

D'après C. LEVADITI, M^{lle} R. SCHOEN et M. V. SANCHIS-BAYARRI: « Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le *Treponema pallidum* n'est qu'une des phases connues ? » *Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1928, T. XLII, p. 487.

- a) Spirochètes moniliformes; b) Sp. en massue ou en haltères; c) Sp. en boucles lâches ou incomplètement fermées; d) Sp. en boucles serrées et complètement fermées; e) Sp. en pelotes compactes; f) Sp. en forme de virgule ou de point d'interrogation; g) Sp. à l'état de granulations; h) Sp. à l'état de granulations presque ultra-microscopiques (1).

(1) M. SÉZARY, dans une note présentée récemment à la Soc. de Biologie (séance du 15 nov. 1930), demande la priorité pour la description des formes granulaires du Spirochète de la Syphilis. M. SÉZARY passe ainsi outre le travail fondamental et aujourd'hui classique de LEVADITI et ROCHÉ, *La Syphilis*, Masson, 1909, où toutes ces formes ont été soigneusement étudiées.

BAYARRI, une figure montrant l'aspect schématique des diverses formes involutives du *Treponema pallidum*.

L'examen synthétique de ces différentes formes autorise les auteurs à les considérer comme des phases successives d'un processus involutif aboutissant au stade ultime granulaire et presque ultramicroscopique du parasite de la syphilis.

Ces formes granulaires presque ultramicroscopiques représentent, d'après les auteurs, la phase pré-spirochétienne du virus syphilitique. Les pelotes serrées, de même que les granulations argentophiles, seraient capables de se transformer. à leur tour, d'abord en tréponèmes (formes jeunes), ensuite en spirochètes de plus en plus longs et riches en ondulations (formes adultes). Elles seraient capables d'assurer la conservation du germe dans les tissus pendant les périodes latentes de la maladie (formes de résistance) et constitueraient des réserves de virus, en dépit de certains traitements spécifiques (origine de récidives).

Un nouveau faisceau de preuves de l'existence d'un cycle évolutif du *Treponema pallidum* est apporté par l'étude de la tréponémose inapparente de la souris, faite par PIERRE LÉPINE (1). L'auteur a entrepris une vérification des expériences de SCHLOSSBERGER (2) et KOLLE (3), qui ont montré que l'inoculation de la syphilis à cet animal lui conférait une infectiosité inapparente durable, décelable par l'infectiosité des tissus (ganglions, rate, cerveau) inoculés à un animal réceptif (lapin).

L'auteur arrive aux conclusions suivantes :

1° Le virus syphilitique, inoculé à la souris par voie sous-cutanée ou intra-cérébrale, ne détermine chez cet animal aucun trouble apparent ; la recherche des Tréponèmes dans la rate, le foie et le cerveau est restée jusqu'ici négative.

(1) LÉPINE (Pierre). — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1929, T. 101, p. 777.

(2) SCHLOSSBERGER. — *Centralblatt für Bakt.*, 1927, T. 104, p. 237.

(3) KOLLE et SCHLOSSBERGER. — *Deutsche med. Woch.*, 1928, N° 4, p. 129.

2° Néanmoins, l'inoculation de la rate et du cerveau de ces souris est capable de transmettre au lapin une syphilis visible (chancre) ou inapparente (réactions sérologiques positives), typique, mais remarquable par la longueur de la période d'incubation.

3° Alors que la rate de la souris est virulente dès le quinzième jour, le cerveau ne s'est pas montré infectieux pour le lapin avant le cent quatrième jour.

4° L'infection syphilitique inapparente de la souris est de longue durée ; le virus persiste dans les tissus au moins deux cent quarante-neuf jours.

Nous voyons donc que les recherches sont concordantes pour établir que le tréponème de la syphilis présente un cycle évolutif, avec une phase invisible.

Récemment, LEVADITI et LI YUAN PO (1) ont montré que ce n'est pas uniquement le *Treponema pallidum* qui présente un cycle évolutif, mais aussi d'autres spirochètes. Ils ont fait des expériences avec le *Spirochaeta pertenuis* et le *Spirochaeta cuniculi*. De ces expériences, il résulte que tous ces spirochètes comportent un cycle évolutif dont l'une des phases est représentée par des parasites disposés en boucles et en pelotes plus ou moins serrées. Ce stade précède celui de la transformation en granules presque ultramicroscopiques. Différentes phases du cycle évolutif peuvent être retrouvées, non seulement dans les lésions cutanées et muqueuses, mais encore dans le cerveau des paralytiques généraux. De tels cerveaux, colorés par la méthode de l'imprégnation argentique, montrent, par places, des spirochètes au stade évolutif en boucles ou en pelotes, et aussi à l'état de transformation en granules ultramicroscopiques.

Ce cycle évolutif du tréponème a été entrevu par MEIROWSKI

(1) LEVADITI (C.) et LI YUAN PO. — C. R. de la Soc. de Biol., 21 juin 1930.

(de Cologne) (1). En 1910, il a rapporté que, par la coloration vitale avec le violet de méthyle du *Treponema pallidum*, on pouvait voir, chez de nombreux spirochètes, un corpuscule ovale, de coloration bleue-violette, qu'il considéra, à ce moment-là, sous l'influence de la théorie de SCHAUDINN, comme le noyau du tréponème. Plus tard, l'auteur remarqua que ce corpuscule apparaît latéralement ou à l'une des extrémités du tréponème, qu'il est quelquefois pourvu d'une tige, et que tel un bourgeon, il s'épanouit et se transforme en un corymbe de spirochètes. Des petits spirochètes se détachent, grandissent, et le cycle est repris.

Des observations analogues ont été faites par NOGUCHI (2), qui a pu suivre l'évolution du spirochète dans une culture pure. Il passerait par le cycle suivant : granule — corpuscule spiriforme — spirochète-granule.

INADA, IDA, HOKI, KANEKO et ITO (3) ont remarqué dans le corps du spirochète des granulations rondes ou allongées, au nombre de trois ou quatre. Ces granulations leur paraissent être des amas de chromatine. Ils ajoutent que des corpuscules un peu plus grands se détachent quelquefois du spirochète.

SAPHIER (4) constate, sur des préparations histologiques imprégnées par la méthode de LEVADITI, des spirochètes présentant des nœuds, des bourgeons, des grappes, de même que des petits spirochètes qui se sont développés à partir de ces nœuds.

LEIPOLD (5) examina à l'ultramicroscope sur deux mille préparations les modifications des spirochètes, sous l'influence du salvarsan. Il remarque vers les extrémités, en plus des grappes

(1) MEIROWSKI. — Münch. med. Woch., 1930, N° 11, p. 429; Arch. f. Dermat. u. syph., T. 99, N° 1. Zbl. für Bakt., 1925, T. 94.

(2) NOGUCHI (H.). — Journ. exper. med., août 1911, T. XIV, N° 2.

(3) INADA, IDA, HOKI, KANEKO et ITO (J.). — J. of experim. Med., 1916, T. 23, N° 23.

(4) SAPHIER. — Arch. Dermat., 1921, T. 61, N° 1, p. 59.

(5) LEIPOLD. — Derm. Woch., 1926, T. 83, Nos 45 et 46.

qui se forment par division longitudinale, des bourgeons pourvus de tige.

GRÜTZ (1) a décrit les mêmes phénomènes chez des spirochètes provenant d'une culture pure.

Citons encore : LIPSCHÜTZ (Deutsche med. Woch., 1905, p. 1835), qui a décrit des formes géantes de tréponèmes; BERGER (Derm. Zeit., 1906); KRZYSTALOWICZ et SIEDLIECKI (Anzeig. d. Akademie der Wissenschaften von Krakau, 1908, p. 173; HOFFMANN (Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung, 1908); O. FARELB et BALFOUR (J. Army med. Corp., Londres, 1912); NICHOLS et HUGH (Journal American med. Ass., 1913, T. LX, p. 108), qui isolèrent dans un cas de neurorécidive, un tréponème qui fut reconnu du type large de NOGUCHI: UHLENHUTH et MULZER (Atlas der experimentellen Kaninchensyphilis, 1914), décrivent des spirochètes très longs.

*
* *

De l'ensemble de toutes ces recherches, exposées succinctement, il résulte que le *cycle évolutif* du tréponème paraît un fait bien acquis. Ce qui reste à établir, ce sont les phases successives, la situation exacte dans ce cycle vital de toutes les formes visibles et invisibles qui ont été décrites.

L'hypothèse du cycle évolutif du Treponema pallidum pourrait nous expliquer, d'après LEVADITI, Mlle SCHOEN et SANCHIS-BAYARRI (*loc. cit.*) :

1° L'infection syphilitique latente, avec présence de virus dans certains tissus dépourvus de tréponèmes.

2° La possibilité de certains cas de paralysie générale ou de tabès sans spirochètes dans le névraxe (MARCHAND) (2), et peut-être l'inefficacité fréquente des traitements spécifiques dans la parasymphilis.

3° Les récidives survenant en dépit des meilleurs traitements

(1) GRÜTZ. — Arch. Dermat., 1924, T. 147, N° 2.

(2) MARCHAND (L.). — Presse Médicale, 1921, N° 70, p. 695.

spécifiques, les formes de résistance étant moins sensibles aux agents chimio-thérapeutiques que les formes végétatives (spirochètiennes).

L'hypothèse du cycle évolutif du tréponème pâle a éclairci ainsi bien des points obscurs de la pathogénie et de l'évolution clinique de la paralysie générale. Mais des expériences récentes de LEVADITI, MARIE et LÉPINE (1), auxquelles nous avons collaboré, révèlent un nouveau caractère biologique qui est propre au tréponème de la paralysie générale.

*
* *

Les tentatives de transmission du tréponème de la paralysie générale aux animaux d'expérience ont été rarement couronnées de succès (LEVADITI et MARIE (2), PLAUT et MULZER (3), LANDSTEINER et POETZL (4), en 1908, sans résultats précis ; NOGUCHI (5), UHENHUTH et MULZER (5), PETTE (6), avec résultats incertains. Même lorsque le prélèvement du virus syphilitique contenu dans le cerveau des paralytiques généraux était effectué immédiatement après la mort, les résultats étaient nuls. Ces faits ont conduit LEVADITI, MARIE et LÉPINE (7) à entreprendre des recherches analogues, en se ser-

(1) LEVADITI, MARIE et LÉPINE. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, T. 101, p. 777.

(2) LEVADITI et MARIE. — *Loc. cit. C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 27 oct. 1919.

(3) PLAUT et MULZER. — *Loc. cit. Münch. med. Woch.*, 1922, N° 14, p. 496.

(4) LANDSTEINER et POETZL. — *Loc. cit. Centrblatt für Bakteriologie. Referate* 1908, T. 41, p. 791.

(5) Cité d'après FORSTER et TOMASCZEWSKI. *Deutsche med. Woch.*, 1914, N° 14.

(6) PETTE. — *Klinische Woch.*, juin 1925, T. LV, N° 25; *Presse médicale*, 12 déc. 1925.

(7) LEVADITI (C.), MARIE (A.) et LÉPINE (P.). — *Loc. cit.*, p. 478.

vant de fragments d'encéphale retirés par trépano-ponction pratiquée dans un but thérapeutique (injection de sérum bis-muthé).

Voici les détails des expériences, auxquelles nous avons collaboré :

Les malades, au nombre de six, que M. LÉPINE a soumis à la ponction cérébrale, étaient tous, il est important de le noter, des paralytiques généraux au début de l'évolution de la paralysie générale, présentant une symptomatologie typique, et dont toutes les réactions du sang et du liquide céphalo-rachidien étaient nettement positives. Cinq d'entre eux n'avaient subi aucune espèce de traitement ; le sixième, seul, avait reçu, avant son admission à l'Asile Sainte-Anne, quelques injections de sulfarsénol en quantité évidemment insuffisante pour assurer une stérilisation de son névraxe.

La technique de M. LÉPINE, d'une simplicité et d'une innocuité extrêmes, et dont la description détaillée fera l'objet d'une publication ultérieure, permet de recueillir au lit du malade, par aspiration après ponction cérébrale, un cylindre de matière nerveuse de 1 mm. de diamètre environ, et de 1,5 à 2 mm. de long. La ponction était pratiquée à la partie antérieure de l'hémisphère droit, et le fragment recueilli, émulsionné par broyage dans 4 à 9 cc. de liquide céphalo-rachidien du même malade. L'inoculation à l'animal était faite immédiatement. Dix-neuf lapins mâles ont ainsi reçu, dans chaque testicule, 1 cc. environ de liquide céphalo-rachidien contenant en suspension de minuscules fragments d'encéphale. Bien qu'une suspension analogue de tissus syphilitiques virulents, soit largement suffisante pour contaminer l'animal, tous les lapins observés pendant une longue période qui, pour certains, a dépassé un an, sont restés entièrement indemnes de toutes lésions. Chez un seul d'entre eux (malade N° III), la réaction de Meinicke du sérum sanguin est devenue positive au bout de cent huit jours. Les ganglions poplités de cet animal, inoculés à quatre autres lapins, ne se sont pas montrés infectieux.

Voici les détails de cette observation : Mme G..., paralysie générale évoluant depuis six mois. Dysarthrie, tremblement fibrillaire, euphorie typiques. Sang : réaction de Border-Wassermann + + + ; liquide céphalo-rachidien, réaction de Wassermann positive, lymphochytose, hyperalbuminose, réaction au benjoin colloïdal positive. Ponction cérébrale le 24 juillet 1928, après ponction lombaire. Inoculation intra-testiculaire de l'émulsion : liquide céphalo-rachidien + cerveau, à quatre lapins. Les lapins 672 C et 670 C restent négatifs et meurent plus tard d'affection intercurrente. Le lapin 673 C demeure cliniquement négatif : le 9 novembre, réaction de Meinicke = + + ; supprimé le 22 février 1929 (213 jours). Le lapin 674 C ne montre aucun symptôme ; le 9 novembre (108 jours), réaction de Meinicke = + + + + ; ganglions poplités prélevés le 16 novembre et inoculés aux lapins 354 D, 355 D, 356 D, 357 D, 358 D, qui restent négatifs : supprimé le 22 février 1929 (213 jours). De même, la recherche de l'infectiosité des ganglions poplités, chez plusieurs de nos animaux inoculés, est restée entièrement négative.

Enfin, dans deux cas (malades IV et V), nous avons inoculé directement l'émulsion d'encéphale humain, dans le cerveau de deux *Macacus cynomolgus* (N^{os} 31 et 51), qui sont morts au bout de 121 jours et 16 jours. Le cerveau de ces Simiens, inoculé à des lapins, par voie testiculaire, s'est montré dépourvu de virulence ; il était exempt de lésions.

En définitive, alors qu'on retrouve le tréponème, surtout dans les lobes antérieurs des hémisphères de paralytiques généraux, avec une fréquence qui, pour certains auteurs, atteint (LEVADITI, MARIE et BANKOWSKY (1) ou même dépasse (VALENTE) (2) 70 %, nous croyons intéressant d'attirer l'attention

(1) LEVADITI, MARIE et BANKOWSKY. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1913, T. 27, p. 577.

(2) VALENTE. — *Arquivos do Instituto Camara Pestana*, 1918, T. 5, fasc. I.

sur les résultats négatifs que nous avons enregistrés, dans nos tentatives de transmission.

L'ensemble de ces constatations nous a conduit à formuler l'hypothèse suivante : *de même que le virus de la fièvre récurrente, habituellement à l'état ultra-microscopique dans le cerveau d'animaux immuns, peut, dans certaines conditions, revêtir la forme spirillaire (1), de même, il est possible que la forme spirochétienne ne soit que le terme ultime du cycle évolutif du virus syphilitique dans le cerveau des paralytiques généraux, et qu'à ce stade, il ait cessé d'être virulent pour le lapin.*

Ces expériences ont été confirmées récemment par S. NICOLAU et P. GUIRAUD (2). Ces auteurs inoculent aux lapins par voie sous-dure-mérienne de la substance cérébrale provenant de cinq cas de paralysie générale, morts en ictus : les résultats de ces inoculations sont négatifs. Les auteurs essaient ensuite d'infecter des lapins par voie intra-testiculaire ou sous-scrotale, avec du matériel cérébral provenant de trois autres cas de paralysie générale. Deux mois plus tard, les ganglions poplités de ces lapins sont greffés sous la peau du scrotum d'autres lapins. On observe parfois des petites nodules scrotaux dépourvus de spirochète. Les ganglions poplités de ces derniers animaux servent à innoculer, toujours par le moyen des greffes d'autres lapins : les résultats sont toujours négatifs.

PLAUT (3) confirme, dans un travail récent, les résultats des auteurs français. Voici les conclusions auxquelles il arrive : « La non-virulence des spirochètes des paralytiques généraux pour les animaux a pu être confirmée :

(1) LEVADITI, ANDERSON, SELBIE et M^{lle} SCHOEN. — Loc. cit., *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1929, T. 102, p. 705.

(2) S. NICOLAU et P. GUIRAUD. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, séance du 5 juillet 1930.

(3) PLAUT (F.). — *Zeit. f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 127, p. 709.

a) par inoculation de sang et de liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux aux lapins nouveau-nés ;

b) par inoculation sous-occipitale de substance cérébrale aux lapins adultes ;

c) par inoculation dans les ganglions poplités de substance cérébrale provenant de lapins inoculés avec le matériel des paralytiques (absence d'infection latente) ;

d) par des expériences sur des souris (inoculation de souris avec de la substance cérébrale, réinoculation de fragments de cerveau, de rate, de ganglions de souris aux lapins. Interposition de passages aux souris entre des passages sur des lapins. »

L'ensemble des données expérimentales, que nous avons exposé, nous autorise à formuler des conclusions générales.

CONCLUSION

L'expérience clinique nous a appris que le virus de la paralysie générale a quelques particularités biologiques qui lui sont propres, notamment :

Une affinité réduite pour la peau et les muqueuses, une tendance à envahir précocement le système nerveux, un long cycle évolutif entrecoupé par des poussées brusques et aiguës, la persistance de sa virulence et de son pouvoir infectant par le sperme, sa résistance relative à la température et sa sensibilisation par les changements humoraux réalisés par la malarithérapie.

L'étude histo-pathologique nous a permis d'arriver aux conclusions suivantes :

La paralysie générale présente une image histo-pathologique qui est absolument caractéristique.

Le tréponème de la paralysie générale provoque un processus de dégénérescence frappant les cellules nerveuses et un processus inflammatoire, réactionnel, frappant la névroglie, mais surtout les éléments méningo-vasculaires.

L'anatomie pathologique, avant la mise en présence du tréponème, concluait ou à la primitivité du processus parenchymateux ou, plus souvent, à la simultanéité des deux processus. Les constatations tirées de l'examen du liquide céphalo-rachidien sont insuffisantes pour conclure à la primordialité de l'un ou de l'autre de ces processus.

Le tréponème de la paralysie générale paraît doué d'une affinité particulière pour les constituants ectodermiques du cerveau. L'étude est en cours pour élucider quel est le rapport entre cette affinité ectodermique et les formes invisibles de son cycle évolutif (il est probable qu'il s'agit d'une loi de

pathologie générale concernant les formes invisibles de quelques spirochètes, qui acquièrent des propriétés neurotropes).

La mise en évidence du tréponème dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux nous a permis de dégager les faits suivants :

On est en droit de présumer que le virus syphilitique est toujours présent dans le cerveau des paralytiques généraux.

Sa mise en évidence dépend de deux facteurs : du stade clinique de la maladie et de la technique que nous employons.

L'échec de la découverte de la forme tréponémique peut s'expliquer, dans certains cas, par l'existence d'un stade de vie latente, dans lequel le tréponème est difficilement décelable par nos moyens actuels de recherche.

Le tréponème de la paralysie générale est doué d'une très grande vitalité, puisqu'on le retrouve vivant à l'ultramicroscope, non seulement par la trépano-ponction, mais aussi dans le cerveau frais des paralytiques ayant succombé.

L'examen attentif de nombreuses coupes histologiques nous a permis d'étudier la morphologie du tréponème de la paralysie générale.

Nous considérons certaines formes comme des stades du cycle évolutif du tréponème, d'autres comme des formes de dégénérescence ou de vie latente.

Les phases cliniques de la paralysie générale correspondent aux stades successifs du cycle biologique du tréponème.

Les tréponèmes sont apportés dans la substance cérébrale, très probablement par les capillaires sanguins.

Le fait qu'ils sont surtout localisés dans les deuxième et troisième couches des cellules pyramidales de la substance grise du cerveau et qu'ils sont rares dans les méninges, prouverait que la réaction méningée est de nature secondaire.

Le tréponème peut être mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux par des moyens directs de recherche.

On le trouve plus facilement chez les paralytiques généraux

que chez les syphilitiques florides. Cette facilité relative de la mise en évidence du tréponème dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux par des moyens directs, s'oppose aux résultats négatifs de l'inoculation du même liquide céphalo-rachidien au lapin.

Le tréponème subit dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux des modifications de ses propriétés virulentes.

De l'ensemble des faits exposés dans le chapitre concernant l'expérimentation, nous pouvons dégager quelques conclusions importantes :

Le *Treponema pallidum* comporte de nombreuses variétés douées de propriétés biologiques particulières.

Dans 50 % des cas, une souche tréponémique ne vaccine pas contre une autre (souche hétérologue).

A l'exemple des autres spirochètes (sp. de la fièvre récurrente, sp. de la fièvre des tiques africaines, sp. de la fièvre jaune, sp. de la spirochètose ictéro-hémorragique, etc...), le *Treponema pallidum* présente un stade d'invisibilité.

Cette forme invisible de l'agent de la syphilis paraît douée d'une affinité spéciale pour le système nerveux.

La forme spirillaire du *Treponema pallidum* n'est en réalité, qu'une des phases du cycle évolutif du virus syphilitique.

Le stade invisible du tréponème a été étudié sur les animaux, par LEVADITI, Mlle SCHOEN, et SANCHIS-BAYARRI (ganglions poplités des lapins) et par PIERRE LÉPINE (cerveau et rate de souris).

De l'ensemble des recherches expérimentales, il résulte que le *Treponema pallidum* présente un cycle évolutif avec une phase invisible, avec des formes intermédiaires en boucles, en pelotes, etc., jusqu'à la forme spirochètienne.

L'hypothèse du cycle évolutif du *Treponema pallidum* pourrait nous expliquer :

1° L'infection syphilitique latente avec présence de virus dans certains tissus dépourvus de tréponèmes ; 2° la possibilité

de certains cas de paralysie générale ou de tabès sans spirochète dans le névraxe (MARCHAND) et peut-être l'inefficacité fréquente des traitements spécifiques dans la parasymphilie ; 3° les récurrences survenant en dépit des meilleurs traitements spécifiques, *les formes de résistance étant moins sensibles aux agents chimiothérapeutiques que les formes végétatives (spirochètiennes)*.

L'existence d'un cycle évolutif du *Treponema pallidum*, de même que l'échec de la transmission du virus de la paralysie générale au lapin, nous autorise à conclure : *que la forme spirochètienne n'est que le terme ultime du cycle évolutif du virus syphilitique dans le cerveau des paralytiques généraux, et qu'à ce stade il a cessé d'être virulent pour le lapin.*

Vu : LE DOYEN :
BALTHAZARD.

Vu : LE PRÉSIDENT :
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera dans le travail de chaque auteur dont le nom est précédé d'un astérique, un supplément de bibliographie que nous ne pouvons indiquer ici.

I. — CLINIQUE ET OUVRAGES D'ENSEMBLE

- BABONEIX (L.). — Syphilis héréditaire du s. n., Paris, Masson, 1930.
- BENON. — La paralysie générale. *Gaz. des Hôp.*, 23 nov. 1927, N° 94.
- BROUWER (B.). — Lues nervosa. *Psychiatrische en Neur. Bladen*, 1920, Nos 5 et 6.
- CALMETTE (A.). — Les ultra-microbes. *Rev. de Paris*, 15 oct. 1929.
- CLAUDE (H.). — Centenaire de la Thèse de Bayle: La paralysie générale. Paris, Masson, 1923.
- *CLAUDE (H.), TARGOWLA (R.) et SANTENOISE. — La phase présymptomatique de la paralysie générale. *La Presse médicale*, 30 janv. 1924, N° 9, p. 89.
- CROUZON (J.). — Paralysie générale et traumatisme. *Ann. de Méd.*, 1925, p. 484.
- *DATNER (B.). — Probleme u. Ergebnisse der Paralyse Behandlung. *Klin. Woch.*, 1924, N° 5.
- ELGART. — Pathogénie et prophylaxie des maladies métasyphilitiques. *Arch. de Neur.*, mai 1927, T. 1, vol. 1, N° 5, p. 161.
- FORDYCE. — Syphilis of the nervous system. *Journ. of cut. diseases*, oct. 1915.
- FOURNIER. — Traité de la syphilis, Paris, 1901.
- GAUCHER (Prof.). — Syphilis du système nerveux, Paris, 1910.
- GENNERICH. — Die Syphilis des Zentralnervensystems, Berlin, Springer, 1922.
- GERSTMANN (I.). — Malariathérapie, Vienne, Springer, 1928.
- GOLAY. — La Pathologie générale de la syphilis, Vigot, éditeur, Paris, 1927.
- GRAVES (W.). — Über das Klinische Erkennen von sogenannten latenten Syphilitikern. *Deutsche Zeitsch. f. Nervenheilkunde*, 1913, T. 49.
- GOUGEROT. — La Syphilis cérébro-spinale, in *Nouveau Traité de Médecine*, Fasc. XIX.
- *HAUPTMANN-HALLE (Saale). — In « Handbuch der Geisteskrankheiten, T. VIII, Springer, Berlin, 1920.
- HAUDUDROY (P.). — Les ultravirus, les formes filtrantes des microbes, Masson, 1929.
- *JADASSOHN (V.). — Handbuch der Haut u. Geschlechtskrankheiten, Berlin, 1929.
- *JAHNEL, in Jadassohn, T. 17.

- *KOHEN (V.). — La fréquence de la contagion conjugale et de l'hérédité similaire dans le tabès et la paralysie générale, Paris, Thèse, 1921.
- KYRLE. — Pathologie et thérapeutique de la syphilis. Franz. Deuticke, Edit., Leipzig u. Wien.
- KRAEPELIN. — Psychiatrie, 1927.
- KRAFT-EBBING. — La paralysie générale, Vienne, 1894.
- LÉPINE (J.) [Lyon]. — La paralysie générale, in *Nouveau Traité de Médecine* Fasc. XIX, p. 615.
- LEREDDE. — *Syphilis nerveuse*, Maloine, édit., 1919.
- *LEVADITI et ROCHÉ. — *La Syphilis*, Masson, édit., 1909.
- *LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Le tréponème de la paralysie générale. *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie, u. Nervenkrankh.*, 1914, T. 71, p. 834.
- *LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Etude sur le tréponème de la paralysie générale. *Ann. Inst. Pasteur*, 1919, T. 33, p. 741.
- *LEVADITI (C.). — Les ectodermoses neurotropes, Masson, édit., 1922.
- LEVADITI (C.). — La transmission héréditaire de la syphilis. Conférences clinique Baudelocque, N^{os} 1, 2 et suiv., 1923-24, un vol., Chahine. édit., Paris.
- LEVADITI (C.), LÉPINE (P.) et SANCHES-BAYARRI. — Pathogénie de la parasymphilie nerveuse. *Paris Médical*, 9 mars 1929.
- MAGNAN et SÉRIEUX. — *La Paralysie générale*, Paris, Masson, 1894.
- MANTOUX. — La syphilis nerveuse latente et les stigmates nerveux de la syphilis, Thèse, Paris, 1904.
- MARCHAND (L.). — Considérations pathogéniques sur la paralysie générale. *La Presse médicale*, 31 août 1921, N^o 70, p. 695.
- MARCHAND (L.) et MIGNOT (R.). — Paralysie générale galopante et fébrile. *La Presse médicale*, 1923, N^o 39; *Encéphale*, 1921, T. 16, p. 156.
- MARIE (A.). — La syphilis neurotrope. Cong. des méd. alién. et neurol. de France et des pays de langue franç., Bruxelles, 1^{er}-7 août 1924; *La Presse médicale*, 30 août 1924, N^o 70, p. 1.468.
- MARIE (A.). — La paralysie générale chez les Arabes. Soc. Méd. Paris, séance du 2 nov. 1922.
- MARINESCO (G.). — Recherches anatomo-cliniques sur le problème des virus syphilitiques. *Annales de dermat. et syph.*, 1929, T. 10, N^o 7.
- MERZBACHER (L.) et BIANCHI (A. E.). — Efectos del paludismo naturel sobre las enfermedades sifiliticas. *Archivos Argentinos de Neurologie*, juin 1928, N^o 5.
- MOORE (J. E.). — Classification, traitement et pronostic de la neuro-syphilis précoce latente. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* (Baltimore), juillet 1922, T. 33, N^o 377.
- NEISSER. — Pathologie u. Therapie d. Syphilis, Berlin, 1911.
- *PEHU et BROCHIER (A.). — Les idées nouvelles sur la transmission héréditaire de la syphilis. *Revue de Médecine*, 1930, N^o 6, p. 473.
- PETIT (A.). — Contribution à l'étude des spirochétidés. Chez l'auteur, 70, rue Jullien, Vanves (Seine).

- *PLAUT (F.) et FISCHER (O.). — Die Lues. Paralyse Frage. *Allg. Zeitsch. f. Psych.*, T. 66, 1909, N° 2, p. 340.
- PLAUT (F.). — Syphilis familiale. *Monatschr. f. Psych. u. Neur.*, 1923, T. 54, p. 195.
- PLICHET (A.). — Les ultra-virus. *La Presse médicale*, mai 1930, N° 40, p. 675.
- *RADOVICI (A.). — La neuro-syphilis. Clinique et traitement, Paris, Masson, 1929.
- RAMOND (L.). — Le diagnostic de la paralysie générale au début. Vigot fr. édit.
- SÉDILLOT (J.). — Une hypothèse à propos des accidents tardifs de la syphilis (aortite, tabès, paralysie générale). *Méd. Inter. illustrée*, févr. et mars 1926.
- SÉZARY (A.). — Pathogénie du tabès et de la paralysie générale. *Rev. Neur.*, 1921, N° 4.
- SÉZARY (A.). — La syphilis nerveuse conjugale et sa pathogénie. *Presse médicale*, nov. 1925, N° 91.
- *SÉZARY (A.). — La syphilis nerveuse, Masson, édit., 1926.
- SICARD et HAGUENEAU. — La paralysie générale. *Médecine*, 1924, p. 1, 141.
- SIGOT. — L'hérédité similaire dans la paralysie générale. Thèse, Montpellier, 1912.
- *SIMON (Clément). — Questions actuelles de syphiligraphie avec index bibliographique, Legrand, édit., 1926.
- WIESEL (F.). — De la durée de l'incubation de la paralysie générale. *Acta Medica Scandinavica*, 15 oct. 1924, T. 59, N° 1, *La Presse médicale*, 3 janv. 1925.
- WYNN. — La paralysie générale. *Bruxelles médical*, 1927, p. 437.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE, PRÉSENCE DE SPIROCHÊTES, MORPHOLOGIE DES SPIROCHÊTES

- AARS (Ch.-G.). — The localization of spir. pall. in the brain. *Arch. of Neur.*, 1930, T. 23, p. 512.
- ACHUCARRO (N.) et GAYARRE. — La corteza cerebral in la demencia paralitica. *Trab. Labor. Viol. Univ. Madrid*, 1914, T. 12, p. 1.
- ALZHEIMER. — Histologische Studien zur Differenzialdiagnose der progr. Paralyse. *Arbeiten über die Hirnrinde*, herausgegeben v. Fr. Nissl, 1904, I.
- ANGLADE (D.). — *Ann. méd. psychol.*, 1898, T. VIII, p. 8.
- AZOULAY et KLIPPEL. — L'écorce de la paralysie générale. *C. R. Soc. Biol.*, 1894, T. X, p. 1.
- BALLET. — Les lésions cérébrales de la paralysie générale. *Ann. méd. psychol.*, 1898, T. VIII, 448.
- BAYLE. — Recherches sur l'arachnite chronique, Paris, 1822.

- BENDA (C.). — Zur Levaditifärbung der Spirochaeta pallida. *Berl. Klin. Woch.*, 1907, N^{os} 15 et 16.
- BÉRIEL (L.) et DURAND (P.). — Démonstration sur le vivant de la présence du tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. *Lyon méd.*, T. 121, p. 862.
- BERTOLUCCI. — Etudes sur le spirochète pâle dans la paralysie générale. Formes atypiques et endo-cellulaires. *Rassegna di Studi psichiatrici*. Vol. X, fasc. 5-6, p. 222; *L'Encéphale*, mai 1922, p. 318.
- BINSWONGER. — Die Abgrenzung der allgemeinen progr. Paralyse, Berlin, *Klin. Woch.*, 1894, N^o 49.
- BRAVETTA (E.). — Sulla Presenza di spirochete Nell encephalo dei paralitici. *Bollettino della Societa Medico-chirurgica di Pavia*, 1921, anno XXXIV, Fasc. 1-2.
- DUPRÉ et DEVAUX. — Paralysie générale et syphilis cérébrale diffuse. *Arch. de neurol.*, 1905, T. II.
- FORSTER (E.) et TOMASZCZEWSKI (E.). — Nachweis von lebenden Spirochäten in Gehirn von Paralytikern. *Deutsche med. Woch.*, 1913, N^o 26, et 1914, N^o 14.
- GEBB et WEICHBRODT. — Die Bériel-sche Hirnpunktion *Neur. Zbl.*, 1919, T. 38, p. 93.
- GEBER, BENEDEK et FABER. — Présence de tréponèmes. *Wiener Klin. Woch.*, 1913, N^o 38, p. 1.491.
- GERSTMANN (I.). — Existence de spirochètes chez les paralytiques généraux traités par malariathérapie. *Münch. med. Wochsch.*, 1926, T. 73, N^o 11.
- GRAVES (W.). — Présence de tréponèmes et inoculation de sang de paralytiques généraux. *Interstate medical Journal*, 1913, T. 20, N^o 6, et *The Journal of the Amer. med.*, 1913, T. 59, p. 1.504.
- HORTEGA. — La microglia, etc., *Arch. Neurobiol.*, 1920, T. 1, p. 171.
- JAHNEL. — Studien über die Paralyse, *Arch. f. Psych. u. Nerven.*, 1917, T. 57, p. 382.
- *Arch. f. Psych. u. Nerven.*, 1920, p. 483. *Z. Neurog.*, 1921, T. 73, p. 310.
- * — Pathologische Anatomie der progressiven Paralyse, in *Handbuch der Geisteskrankheiten* de Bumke, T. XI, Berlin, Springer, 1930.
- JOFFROY et LÉRI. — Histologie de la paralysie générale. *L'Encéphale*, 1907.
- KLIPEL. — Histologie de la paralysie générale. Congrès des aliénistes de Bruxelles, 1903, *Arch. de Neurol.*, 1903.
- LEVADITI (C.). — Sur la coloration du *Sp. pallida* dans les coupes. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, p. 326.
- Le cil du *Treponema pallidum*. *C. R. Soc. Biologie*, juillet 1911.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et BANKOWSKI (J.). — Le tréponème dans le cerveau des paralytiques généraux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, juillet 1913, N^o 7, p. 577.
- LHERMITTE (J.). — Anatomie path. de la paralysie générale in *Centenaire* de Bayle, Masson, 1923.

- MANOUÉLIAN. — Recherches histo-pathologiques sur la paralysie générale. *C. R. Ac. des Sciences*, 1922, T. 107, N° 17.
- MARIE (A.). — Contribution à l'étude des troubles oculaires dans la paralysie générale, Thèse, Paris, 1890.
- MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANKOWSKI (J.). — Présence du *Treponema pallidum* dans le cerveau des paralytiques généraux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, avril 1913, T. 74; N° 14, p. 794, et *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, avril 1913.
- Présence constante du tréponème dans le cerveau des paralytiques morts en ictus. *C. R. de la Soc. de Biol.*, mai 1913, T. 74, N° 17, p. 1.009.
- MARIE (A.). — Du *Sp. pallida* bei Paralyse. *Münch. med. Woch.*, 1914, p. 790.
- MARINESCO et MINEA. — Présence de spirochètes. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, avril 1913, N° 12; *Revue de Neurol.*, 1913, N° 21, p. 231; *C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 231.
- MARINESCO (G.). — *Sp. pallida* u. Hirnläsion. *Neur. Zbl.*, 1913, p. 1.457.
- METZ (A.) et SPATZ (A.). — Die Horteigaschen Zellen, *Z. Neur.*, 1924, T. 89, p. 138.
- MOORE. — Présence de spirochètes. *Journ. of nervous and mental diseases*, 1913, T. 40, p. 172.
- NOGUCHI (H.). — Présence de spirochètes. *The journ. of experim. med.*, 1^{er} février 1913; *C. R. de la Soc. de Biologie*, 15 février 1913, T. 74.
- (id.) *Münch. med. Woch.*, 14 avril 1913. *La Presse médicale*, 1913, N° 81, p. 806.
- PACHECO E. SILVA. — Localisation du *Treponema pallidum* dans le cerveau des paralytiques généraux, considérations thérapeutiques. *Revue neurologique*, déc., 1926, T. II, N° 6.
- SIOLI. — Présence de tréponèmes. *Arch. f. Psych.*, 1919, T. 60, p. 401.
- SPRENGER (G.). — Morphologie des tréponèmes. *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh.*, 1920, T. 61, p. 479-91.
- SPIELMEYER (W.). — Histopathologie. Berlin, Springer, 1922 et 1924.
- SPRINGLOWA (M.). — Les tréponèmes dans le cerveau dans la paralysie générale, après le paludisme et quelques autres maladies pyrétiques. *Casopis lekaru Ceskych*, 1927, T. 64, N°s 18, 19 et 20.
- VALENTE. — Présence de spirochètes. *Arquivos do instituto bacteriologico Camara Pestana*, Lisbonne, 1918, T. 5, p. 1.
- VERSÉ (M.). — Beitrag zur Nervensyphilis. *Beiträge zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1913, T. 56.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN, SÉROLOGIE, MÉNINGITE

- BABINSKI et NAGEOTTE. — Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les aff. nerveuses. *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 mai 1901, p. 537.
- BELÈTRE. — La p. l. chez les syphilitiques, Thèse, Paris, 1902.

- BRENER. — La perméabilité méningée dans la syphilis nerveuse. *Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique*, mai 1913.
- *BRUCK (C.), en collaboration avec JACOBSTHAL (E.), KAFKA (V.) et ZEISSLER (I.). — *Handbuch der Serodiagnose der Syphilis*, 2^e édit., Springer, Berlin, 1924.
- CRESTAN et RETER. — Les variations du syndrome humoral dans la paralysie générale. *La Médecine*, Févr. 1922.
- *DUJARDIN (B.). — Le liquide céphalo-rachidien dans la syphilis, Maloine, Paris, 1921.
- DUJARDIN (B.) et ALEXANDER. — L'index de perméabilité dans la paralysie générale. *Bull. Soc. Méd. ment. de Belgique*, 1922, p. 217.
- Les syndromes humoraux de la P. G., *Journal de Neurol. et de Psychiatrie*, 1925.
- DUPRÉ et DEVAUX, SEGAS et NAGEOTTE. — Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les affections mentales. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, 7 juin 1901, p. 569. e e
- FUCHS et ROSENTHAL. — *Wiener med. Presse*, 1914, N^{os} 44 et 47.
- FUNKE. — *Archiv. f. Dermat.*, 1904, T. 69, p. 341.
- GENNERICH (W.). — *Munch. med. Woch.*, avril 1920, T. 70, N^o 11.
- HAGUENEAU (J.). — Le syndrome humoral de la paralysie générale. Thèse, Paris, 1920.
- HANOUNE EMOND. — L'allergie cutanée de la syphilis. Thèse, Alger, 1927.
- HOFF et POLLAK. — Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Jahb. f. Psychiatrie u. Neurol.*, 1925, T. 44, p. 281 et *Klin. Woch.*, 1926, p. 1.235.
- LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux et des tabétiques. *Ann. Inst. Pasteur*, févr. 1907.
- L'action du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux sur le virus syphilitique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, mai 1907.
- LEVADITI (C.) et YAMANOCHI. — Séro-réaction de la syphilis et de la paralysie générale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, février 1908.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et YAMANOCHI. — La réaction de Wassermann dans la paralysie générale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, février 1908.
- LEVADITI (C.), RAVAUT (P.) et YAMANOCHI. — Localisation nerveuse de la syphilis et propriétés du liquide céphalo-rachidien. *C. R. de Soc. de Biol.*, 9 mai 1908.
- *LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Le sang et le liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale. *Revue de Médecine*, déc. 1920, N^o 12, p. 569.
- MILIAN, CROUZON et PARIS. — La céphalée syphilitique éclairée par la ponction lombaire. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.* du 14 février 1902, p. 117.
- MILIAN. — Le liquide céphalo-rachidien, Paris, 1904.
- MONOD. — *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 18 janvier 1901, p. 29.
- NISSL (P. L.). — *Centralblatt f. Nervenhe. Psych.*, 1904, T. 27.
- NOBL (P. L.). — *Wiener Klinisch-therapeutische*, 1904, N^{os} 37, 38 et 39.

- PETTE (H.). — Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Zeitschrift f. die ges. Neur. u. Psych.*, 1927, T. 108, N° 4.
- PLAUT (F.). — Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Klinische Woch.*, 1926, N° 16, p. 711, et 1926, N° 27, p. 1.235.
- RAVAUT (P.). — Liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en période secondaire, tertiaire. *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1903, p. 1, et N° 4 p. 537; id., 1904, p. 1.057.
- RAVAUT (P.). — Etude biopsique de la méningo-vascularite syphilitique. *Presse médicale*, 1911, N° 77, et 1912, N° 18.
- La période préclinique de la syphilis nerveuse. *Revue neurol.*, 1920, N° 7, p. 632, et *Presse médicale*, oct. 1929, N° 86.
- * — La période biologique de la syphilis nerveuse, *Le Monde médical*, 1^{er} juin 1930, N° 771, p. 566.
- SÉZARY. — La ponction lombaire chez les syphilitiques. *Clin. et Lab.*, 1923, N° 1.
- SICARD. — Le liquide céphalo-rachidien, un vol. de l'Encyclopédie Léauté, Paris, 1902.
- TARGOWLA (R.). — Le syndrome humoral de la paralysie générale. Thèse Paris, 1922 et *Presse médicale* 1925, N° 7, p. 99.
- UHLENHUTH et MULZER. — Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Berl., Klin. Woch.*, 1913, N° 44, p. 2.031.
- VAN DER WALK. — Liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. Thèse Paris, 1910, *Ann. Mal. Vén.*, déc. 1919, p. 705.
- VINCENT (Cl.). — Des méningites chroniques syphilitiques, Thèse Paris, 1910.
- WASSERMANN et PLAUT. — *Deutsche med. Woch.*, 1906, vol. 32, N° 44, p. 1.769.
- WEIL (E.) et KAFKA (V.). — Sur la perméabilité des méninges spécialement dans la paralysie progressive. *Wiener Klin. Woch.*, 1911, N° 10, p. 335.
- WIDAL, SICARD et RAVAUT. — Cyto-diagnostic des méningites. *Soc. de Biol.*, 13 oct. 1900.
- WIDAL. — Cytologie du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 14 févr. 1902, p. 118.
- WIDAL et RAVAUT. — Cyto-diagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien. *Traité de Pathologie de Bouchard*, 1903, T. VI, p. 592.
- WILE et KIRCHNER. — Une nouvelle méthode pour déceler le tréponème dans le liquide céphalo-rachidien. *Archives of Dermatology and syphilology* (Chicago), déc. 1923, T. 8, N° 6; *Presse médicale*, 16 févr. 1924.

SPIROCHAETA CUNICULI

- ARZT et KERL. — Wiener Gesel. für Aerzte, avril 1914. *Wiener Klinische Woch.*, 1914, N° 24; *Dermatolog. Zeitschrift*, 1920, T. 29, N° 2; *Dermatolog. Zeitschrift*, 1920, T. 71, N° 52, p. 1.047.

- IACOBSTHAL. — Paral. u. Sp. cuniculi. *Dermatolog. Zeitschrift*, 1920, T. 71, N° 33.
- KLARENBECK (A.). — *Ann. Inst. Pasteur*, oct. 1921, T. 35, N° 5, p. 326, et 1923, T. 37, p. 886.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et NICOLAU (S.). — *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1921, T. 172, p. 1.542.
- SCHERESCHESWY. — *Berliner Klin. Wochensch.*, 1920, N° 48.
-

L'EXPÉRIMENTATION

- ARZT et MATTAUSCHEK. — *Wien. Klin. Woch.*, 1914, N° 5.
- BARTHÉLEMY. — Inoculation de la syphilis tertiaire. *La Syphilis*, 1904, p. 401.
- BESSEMANS et F. DE POTTU. — Thermoadaptation du virus syphilitique. *Soc. Belge de Biol.*, in *C. R. Soc. Biol.*, 1930, T. 103, p. 937.
- BOVERI. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1913, T. 75, p. 102.
- BREINL (Prague). — Über experim. Syphilis. *Klinische Woch.*, 1930, N° 7.
- BROWN et PEARCE. — *Americ. Journ. of syphilis*, T. 5, 1921, p. 1; *Journ. of exper. med.*, T. 35, 1922, p. 39.
- BUSCHKE et KROO. — *Klinische Woch.*, T. 1, 1922, p. 2.470; *Arch. f. Dermat. u. syphilis*, T. 145, 1924, p. 236.
- EBERSON et ENGMANN. — *Journ. amer. med. Assoc.*, 1921, T. 71, p. 160.
- FINGER et LANDSTEINER. — La superinfection syphilitique. Congrès Soc. allemande Derm., 15 sept. 1906; *Deutsch. med. Woch.*, 1913, N° 26.
- FORSTER (E.) et TOMASCZEWSKI (E.). — *Deutsche med. Woch.*, 1914, N° 14.
- FOURNIER et SCHWARTZ (A.). — Pluralité des tréponèmes. *Bull. de la Soc. de Dermatol.*, 1921; *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1923, T. 37, p. 183.
- FRÜHWALD. — *Wiener Klin. Woch.*, 1913, N° 42, p. 1.709.
- Différents résultats de la syphilis expérimentale. *Arch. dermat. et syph.*, 1921, p. 461.
- GEORGI. — Experimenteller Nachweis der Variabilität der Spirochäten. *Klin. Woch.*, 1930, N° 5, p. 252.
- GOUGEROT. — La syphilis expérimentale dans ses rapports avec la clinique. Collection BRITZMANN.
- GRAVES (W.). — *Interstate medical Journal*, 1913, T. 20, N° 6; *The Journal of. Americ. med. Ass.*, 1913, T. 61, p. 1.504.
- GRÜTZ. — *Arch. Dermat.*, 1924, T. 147, N° 2.
- HOFF et POLLACK. — Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Jhb. f. Psych. u. Neurol.*, 1925, T. 44, p. 281, et *Klin. Woch.*, 1926, p. 1.235.
- HERMANN et MAUELSHAGEN. — *Deut. med. Woch.*, 1919, T. 45, N° 21.
- HOFFMANN (Er.). — Atlas der ätiologischen u. experim. Syphilisforschung, Berlin, 1908.
- HOFFMANN (Er.) et HOFFMANN (Ed.). — *Spirochaeta pallida* in Handbuch Jadasshon, 1927, T. 15.

- HOFFMANN et ARMUZZI. — *Deut. med. Woch.*, 1927, N° 2, p. 51.
- HOFFMANN. — *Dermat. Zeit.*, 1926, T. 46, p. 288.
- INADA, IDA, HOKI, KANEKO et ITO. — *Journ. of. experim. Med.*, 1916, T. 23, N° 3.
- JAHNEL. — *Münch. med. Woch.*, 1926, N° 46, p. 2.015.
- KAHN (C.). — Cycle de développement du bacille tuberculeux. *Ann. Inst. Pasteur*, 1930, T. 44, p. 259.
- KOLLE (W.). — Etudes expérimentales sur la spirochétose syphilitique et récurrentielle; I et II. Différences biologiques des différentes souches biologiques. *Deut. med. Woch.*, 1926, N° 1, p. 11.
- KOLLE (W.) et EVERS (Elsa). — Tréponémose inapparente. *Deutsche med. Woch.*, 1926, N° 14, p. 557, et *Deutsche med. Woch.*, 1926, N° 26, p. 1.075.
- KOLLE (W.) et SCHLOSSBERGER (H.). — Tréponémose inapparente des souris et des rats et superinfection inapparente des lapins avec le spirochaeta pallida. *Deut. med. Woch.*, 1926, N° 30, p. 1.245.
- Spirochétose des souris. *Deut. med. Woch.*, 1928, N° 4, p. 129.
- KROO et SCHULZE. — *Klin. Woch.*, 1928, N° 6; 1929, N° 26.
- LACAPÈRE. — La question de la dualité du virus syphilitique. *Rev. franç. derm. et vénér.*, 1925, p. 112.
- LANDSTEINER (K.). — *Centralbl. f. Bakt.*, etc., 1908, T. 41, N°s 24 et 25.
- LANDSTEINER et POETZL. — *Centralbl. f. Bakt.* Referate 1908, T. 41, p. 971.
- LÉPINE (Pierre). — Infection syphilitique inapparente de la souris. Infection comparée de la rate et du cerveau. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, T. 101, p. 777.
- LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Le tréponème de la paralysie générale. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1914, p. 158, p. 1.595, et *Allg. Zeitschrift f. Psych. u. Nervenkr.*, 1914, T. 71, p. 834.
- LEVADITI (C.), BANU (G.) et MARIE (A.). — Nouveaux essais de transmission du tréponème de la paralysie générale au lapin. *C. R. Acad. des Sc.*, 27 oct. 1919, T. 169, p. 742.
- *LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Etude sur le tréponème de la paralysie générale, Jubilé Metchnikoff. *Ann. Inst. Pasteur*, 1919, T. 33, p. 741.
- LEVADITI (C.), MARIE (A.) et ISAÏCU. — Etude expérimentale de l'hérédité syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1921.
- LEVADITI (C.). — Les feuillets embryonnaires en rapport avec les micro-organismes pathogènes. *C. R. Acad. Sc.*, 1921, T. 173, p. 370.
- Propriétés des ultravirus neurotropes. *C. R. Soc. Biol.*, janv. 1923.
- *LEVADITI (C.) et MARIE (A.). — Pluralité des virus syphilitiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, T. 37, p. 189.
- *LEVADITI (C.), M^{lle} SCHOEN (R.) et SANCHIS-BAYARRI (V.). — Le cycle évolutif du « *Treponema pallidum* ». *Bull. de l'Acad. de Médecine*, juillet 1927, N° 30.
- *LEVADITI (C.), SANCHIS-BAYARRI, M^{lle} SCHOEN (R.) et M^{lle} MANIN (Y.). — Métallo-prévention de la syphilis. *Ann. Inst. Pasteur*, février 1928, T. 42, p. 105.

- *LEVADITI (C.), M^{lle} SCHOEN (R.) et SANCHIS-BAYARRI (V.). — Le virus syphilitique comporte-t-il un cycle évolutif dont le *Treponema pallidum* n'est qu'une des phases connues? *Ann. Inst. Pasteur*, mai 1928, T. 42, p. 475.
- LEVADITI (C.), LÉPINE (P.) et SANCHIS-BAYARRI. — *Paris médical*, 1929, N° 9.
- *LEVADITI (C.), MARIE (A.) et LÉPINE (P.). — Résultats des inoculations au lapin de fragments d'encéphale prélevés par ponction à des paralytiques généraux. *C. R. de la Soc. Biol.*, 15 févr. 1930, T. 103, N° 7.
- LEVADITI (C.) et LI YUAN PO. — Cycle évolutif du « *Treponema pallidum* », du « *Spirochaeta pertenuis* » et du « *Spirochaeta cuniculi* ». *C. R. Soc. Biol.*, 5 juillet 1930.
- MANOUÉLIAN (J.). — Syphilis héréditaire et formes évolutives du tréponème. *C. R. Acad. Sciences*, 1930, T. 190, p. 332.
- MANTEUFEL et RICHTER. — *Deut. med. Woch.*, 1926, N° 50, p. 2.113.
- MARIE (A.), LEVADITI (C.) et BANU (G.). — Transmission expérimentale du tréponème de la paralysie générale (virus neurotrophe) par contact sexuel. *C. R. Acad. Sc.*, avril 1926.
- *MEIROWSKI (Cologne). — *Spirochaeta pallida* Schaudinn nebst Bemerkungen über den Entwicklungskreis der Spirochäten. *Münch. med. Woch.*, 1930, N° 11, p. 429; *Arch. f. Derm. u. Syph.*, T. 149, N° 1.
- MILHIT. — *Semaine médicale*, 1907, N° 39.
- NEISSER. — *Die experimentelle Syphilisforschung*, Berlin, Springer, 1906.
- NICOLAU (S.) et GUIRAUD (P.). — Essais de transmission de la syphilis aux lapins à l'aide d'inoculation de substance cérébrale provenant de cas de paralysie générale. *C. R. Soc. Biol.*, 5 juillet 1930.
- NOGUCHI (H.). — *Journ. exp. med.*, 1911, T. 14, N° 2; *id.*, 1912, p. 201.
- PEARCE. — *Journ. of exper. Med.*, 1920 et 1921.
- PETTE (H.). — Inoculation de substance cérébrale au lapin. *Klin. Woch.*, 1925, T. 4, N° 25.
- Inoculation de liquide céphalo-rachidien. *Zeitsch. f. die ger. Neur. u. Psych.*, 1927, T. 108, N° 4.
- PLAUT (F.) et MULZER (P.). — Liquordiagnostik u. experim., Kaninchenforschung. *Münch. med. Woch.*, 1921, N° 27, p. 833, et N° 38, p. 1.211; 1922, N° 14, p. 496.
- PLAUT (F.), MULZER (P.) et NEUBÜRGER (K.). — Syphilis experim. du lapin. *Münch. med. Woch.*, 1922, N° 14, p. 498.
- PLAUT (F.) et MULZER (P.). — Inoculation de subst. cérébrale. *Münch. med. Woch.*, 1922, N° 52, p. 1.779.
- PLAUT (F.), MULZER (P.) et NEUBÜRGER (K.). — Troubles inflammatoires du s. n. chez les lapins syphilitiques. *Münch. med. Woch.*, 1923, N° 47, p. 1.401.
- PLAUT (F.) et MULZER (P.). — Présence de spirochètes dans le s. n. des lapins atteints d'encéphalite syphilitique. *Münch. med. Woch.*, 1924, N° 1, p. 9.
- PLAUT (F.). — « L'encéphalite paralytique » du lapin. *Klin. Woch.*, 1926, N° 16, p. 711, et N° 27, p. 1.235.

- PLAUT (F.) et JAHNEL (F.). — La vaccination antivariolique, l'évolution de la syphilis et de la paralysie générale à la lumière des recherches expérimentales sur les animaux. *Münch. med. Woch.*, 1926, N° 3, p. 515.
- PLAUT (F.). — L'infection récurrentielle chez le lapin. *Münch. med. Woch.*, 1926, N° 38, p. 1.552.
- PLAUT et KASSOWITZ. — *Klin. Woch.*, 1930, N° 30, p. 1.396.
- PLAUT (F.). — *Zeitschrift f. d. g. Neur. u. Psych.*, 1930, t. 127, p. 709.
- PRIGGE et ROTHERMUNTH. — *Dermat. Zeitsch.*, 1927, T. 50, p. 169.
- RENAULT. — La dualité des virus syphilitiques. *Bull. Soc. franç. dermat. et syph.*, 1920.
- SCHLOSSBERGER. — *Centralblatt für Bakt.*, 1927, T. 104, p. 237.
- SCHWARTZ (A.). — L'abortion de la syphilis. Thèse, Paris, Picart, 1921.
- SIMON-CLÉMENT. — Pluralité du virus syphilitique. *Ann. Derm. et Syph.*, mai et juin 1925.
- *SIMON-CLÉMENT. — Questions actuelles de syphiligraphie avec index bibliographique. Legrand, édit., 1926.
- STEINER (G.). — *Moderne Syphilisforschung u. Neuropathologie*, Berlin, 1913.
- Die experimentelle Syphilisforschung. *Zschr. f. d. ger. Neur. u. Psych.*, 1920, Ref. T. 20, p. 229.
- STEINER (G.) et STEINFELD (I.). — Recherches experim. sur les maladies à spirochètes. *Klin. Woch.*, 1925, N° 42, et *Rinascenza Medica*, 1925, N° 21.
- TRUFFI et OSSOLA. — *Società Medica Pavese*, séance du 7 mai 1909.
- UHLENHUT et MULZER. — *Atlas der experim. Kaninchensyphilis*, 1914.
- Nouvelle contribution à l'étude de la syphilis expérimentale. *Berl. Klin. Woch.*, 1917, N° 27.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Préface.	
Introduction	1
La Clinique	3
Anatomie pathologique	11
Le Tréponème dans le Cerveau et le Liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux	17
L'Expérimentation	29
Conclusion	49
Bibliographie	53

